

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Edoxaban (Lixiana®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen
Embolien*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 17.07.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Ereignisse aufgrund von Vorhofflimmern (modifiziert nach [Kirchhof 2012])	16
Tabelle 3-2: Klassifizierung des Vorhofflimmerns anhand der Zeitdauer der Arrhythmie [Camm 2010].....	17
Tabelle 3-3: <i>CHADS₂</i> -Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos [Kirchhof 2012].....	19
Tabelle 3-4: Mit <i>CHADS₂</i> -Score-assoziiertes Schlaganfallrisiko [Camm 2010].....	19
Tabelle 3-5: <i>HAS-BLED</i> -Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern [Camm 2010].....	20
Tabelle 3-6: Aktuelle Leitlinien der ESC zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern [Camm 2012]	22
Tabelle 3-7: Substantielles Risiko von Medikamenteninteraktionen unter VKA am Beispiel von Marcumar® (Phenprocoumon; [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]).....	28
Tabelle 3-8: Pharmakokinetische Kenngrößen der NOAK.....	33
Tabelle 3-9: Übersicht zu den unterschiedlich empfohlenen Dosierungen und erforderlichen Dosisanpassungen der einzelnen NOAK.....	36
Tabelle 10: Herleitung der Patientenpopulation unter Einbeziehung der Daten zur Prävalenz und Inzidenz entnommen aus [Wilke 2013].....	47
Tabelle 3-11: Geschätzte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2015 bis 2020:	48
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	77
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78
Tabelle 3-23: Übersicht zur Dosierung bei NVAf und VTE (TVT und LE)	86
Tabelle 3-24: Umstellung.....	87
Tabelle 3-25: Auflistung der Nebenwirkungen in den Anwendungsgebieten NVAf und VTE	98
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken [European Medicines Agency (EMA) 2015]	106
Tabelle 3-27: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan [European Medicines Agency (EMA) 2015].....	107
Tabelle 3-28: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung [European Medicines Agency (EMA) 2015]	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: EKG-Kurven bei normalem Herzrhythmus und bei VHF (modifiziert nach [Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 2015])	15
Abbildung 2: Management von Patienten mit Vorhofflimmern (modifiziert nach [Camm 2010] und [Kirchhof 2012])	18
Abbildung 3: Behandlungsschema der ESC zur Antikoagulation [Camm 2012]	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	<i>Atrial Fibrillation</i> (Vorhofflimmern)
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CHADS ₂	<i>Congestive heart failure, hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg [or treated hypertension on medication]), age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism</i>
CHA ₂ DS ₂ -VASc	<i>Congestive heart failure (or left ventricular systolic dysfunction), hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg [or treated hypertension on medication]), age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism, vascular disease (previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque), age 65-74 years, sex category (female gender)</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C _{max}	Maximale Konzentration
CrCl	<i>Creatinine Clearance</i> (Kreatinin Clearance)
CYP	Cytochrom P 450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DSG	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiogramm
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>

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Europäische Union
GARFIELD	<i>Global Anticoagulant Registry in the Field</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde
<i>HAS-BLED</i>	<i>Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (> 65 years), drugs/alcohol concomitantly</i>
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IE	Internationale Einheit
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
MOVE	Morbiditätsdaten von Vorhofflimmern-Patienten evaluieren (Studie)
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVAF	<i>Non-valvular atrial fibrillation</i> (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTC	<i>Over The Counter</i>
P-gp	P-Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	Prothrombinzeit
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
r-FVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
ROCKET-AF	<i>The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNI	Terminale Niereninsuffizienz
TTR	<i>Time in Therapeutic Range</i> (Zeit im therapeutischen Bereich)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (obere Grenze des Normalbereichs)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch zwischen Repräsentanten des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Antragstellers zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 02.07.2014 statt (Vorgangsnummer: 2014-B-034). Gemäß diesem wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) seitens des G-BA in Abstimmung mit dem Antragsteller festgelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Für das Anwendungsgebiet „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“ teilten die Vertreter des G-BA mit, dass die Experten des Unterausschusses Arzneimittel dem Vorschlag des Antragstellers folgen und die VKA Phenprocoumon oder Warfarin gleichwertige Alternativen für die ZVT darstellen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Im Rahmen der Vorbereitungen zum Beratungsgespräch des pharmazeutischen Unternehmers (pU) mit dem G-BA am 02.07.2014 führte der G-BA eine bibliographische Literaturrecherche durch. Da im vorliegenden Dossier nicht von der seitens des G-BA bestimmten ZVT abgewichen wurde, war zusätzlich zu der in der Niederschrift des Beratungsgesprächs dargestellten Literaturrecherche keine gesonderte Informationsbeschaffung erforderlich.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-034. Edoxaban zur Verhinderung von Schlaganfällen und systematischen Embolien vom 11.07.2014. 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Das Herz ist aus zwei Vorkammern (Vorhöfe, Atrien) und zwei Hauptkammern (Ventrikel) aufgebaut. Im rechten Vorhof liegt der Sinusknoten als primärer elektrischer Taktgeber der Herzaktion. Als Teil des Erregungsbildungssystems des Herzens generiert er den Sinusrhythmus. Ein regelmäßiger Herzrhythmus ist die Voraussetzung für eine regelmäßige Kontraktion der Vorhöfe und anschließend der Kammern. [Cadenbach 2012, Camm 2010, Fuster 2006]

Bei Vorhofflimmern (VHF) ist das Erregungsleitungssystem des Herzens gestört. Es tritt eine unregelmäßige elektrische Aktivität des Taktgebers im Vorhof auf, mit der Folge von schnellen, unkoordinierten Kontraktionen der Vorhöfe (je nach Frequenz unterschieden in Vorhofflimmern und Vorhofflattern). Da die elektrische Erregung der Vorhöfe unter Verlust des Sinusrhythmus unregelmäßig über den Atrioventrikularknoten auf die Hauptkammern übergeleitet wird, kommt es auch dort zu schnellen und unregelmäßigen Kontraktionen. Das Herz arbeitet bei erhöhten Frequenzen aufgrund der verringerten Füllungszeit und Füllungsmenge der Ventrikel insgesamt ineffizienter (im Sinne einer Herzinsuffizienz) und es kommt insbesondere unter Belastung zu einer Leistungsminderung. [Cadenbach 2012] Die unregelmäßigen nicht wirksamen Vorhofkontraktionen führen zur Stase und Turbulenzen des Blutflusses in den Vorhöfen. Oft resultiert eine Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Thrombusbildung bevorzugt im linken Vorhof. [Camm 2010]

VHF wird als fortschreitende Erkrankung angesehen, die unabhängig von der Therapie zur dauerhaften Arrhythmie führen kann. [Israel 2004] Nach erstmaliger Diagnose treten Vorhofflimmerrezidive im ersten Jahr in 10 % der Fälle sowie in den Folgejahren in 5 % der Fälle auf. [Camm 2010] Bei anhaltendem VHF können in den Vorhöfen strukturelle Anpassungen (*atrial remodelling*) die Rhythmusstörung erhalten. [Nattel 2014]

Ursachen

VHF kann ohne erkennbare Ursache (idiopathisch) auftreten und ohne eine begleitende Grunderkrankung bestehen (isoliertes VHF). Die große Mehrheit der Patienten mit VHF weist jedoch kardiale oder andere Begleiterkrankungen auf. Gemäß der Leitlinien der *European*

Society of Cardiology (ESC) sind die folgenden Erkrankungen bzw. Charakteristika mit VHF assoziiert [Camm 2010]:

- höheres Alter,
- Hypertonie,
- Adipositas,
- symptomatische Herzinsuffizienz,
- (Tachy-)Kardiomyopathie,
- Erkrankungen der Herzklappen,
- angeborene Fehlbildungen des Herzens (z. B. atrialer Septumdefekt),
- koronare Herzerkrankung,
- Störungen der Schilddrüsenfunktion,
- Diabetes mellitus,
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Schlafapnoe und
- chronische Niereninsuffizienz.

Für die Therapie ist eine Differenzierung zwischen valvulärem und nicht valvulärem VHF von entscheidender Bedeutung, da Patienten mit einer Erkrankung der Herzklappe grundsätzlich nicht für eine Antikoagulation mit Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK) in Frage kommen. Eine Ausnahme stellen bestimmte Klappenfehler wie Mitralstenose und/oder Regurgitation dar, die betroffene Patienten als „hohes Risiko“ für thromboembolische Komplikationen, insbesondere für Schlaganfälle, klassifizieren. Deshalb besteht in diesen Fällen eine Indikation (Empfehlungsklasse I, Evidenz C) für die orale Antikoagulation. [Camm 2010] Ebenfalls besteht bei künstlichem Mitralklappenersatz (im Gegensatz zu biologischen Herzklappen) grundsätzlich eine Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorliegen eines VHF. Liegt kein VHF vor, ist eine orale Antikoagulationstherapie bei vorheriger Embolie oder eines Thrombus im linken Atrium in der Anamnese indiziert. [Vahanian 2012]

Alle in der obigen Aufzählung genannten Erkrankungen bzw. Charakteristika - mit Ausnahme der Erkrankungen der Herzklappen - sind mit einem nicht valvulären VHF assoziiert. Nicht valvuläres VHF tritt mit ca. 70 % deutlich häufiger auf als die valvuläre Form mit ca. 30 %. [Camm 2010] Für das nicht valvuläre VHF besteht prinzipiell eine Indikation zur oralen

Antikoagulation, falls ein Risikofaktor vorhanden ist. Aufgrund der Zulassung von Lixiana® (Edoxaban) für die Indikation nicht valvuläres VHF beziehen sich alle folgenden Ausführungen ausschließlich auf diese Ätiologie des VHF.

Symptome

Die Symptome des VHF sind klinisch sehr heterogen. [Camm 2010, January 2014] So können Patienten insbesondere im frühen Verlauf der Erkrankung asymptomatisch sein (sogenanntes stummes VHF), andererseits kann sich die Erkrankung initial aber auch in Form eines Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) präsentieren. Die meisten Patienten berichten über Herzklopfen, Herzrasen, Druck auf der Brust, Luftnot, Leistungsschwäche und/oder Schwindel.

In den Leitlinien der ESC wird VHF (neben der Dauer und der Ätiologie) auch anhand der Symptome klassifiziert. [Camm 2010] Dies erfolgt basierend auf der *European Heart Rhythm Association* (EHRA)-Klassifikation, welche die EHRA im Jahr 2010 einführte:

- EHRA I - ohne Symptome;
- EHRA II - milde Symptome ohne Beeinflussung der Alltagsaktivität;
- EHRA III - ausgeprägte Symptome mit Beeinträchtigung der Alltagstätigkeit;
- EHRA IV - Symptome, die eine normale Alltagstätigkeit unmöglich machen. [Camm 2010]

Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass auch die Lebensqualität von Patienten mit VHF deutlich eingeschränkt sein kann (EHRA III und IV), insbesondere im höheren Lebensalter. [Zhang 2014]

Diagnose

Als Leitsymptom des VHF wird im Rahmen der körperlichen Untersuchung bei der Palpation und Auskultation oftmals ein unregelmäßiger und schneller Puls festgestellt.

Die Erkrankung wird als Goldstandard mit dem Elektrokardiogramm (EKG) diagnostiziert. Charakteristisch für das EKG bei VHF sind eine desorganisierte Vorhofaktivität und die unregelmäßige ventrikuläre Antwort (siehe Abbildung 1). [Fuster 2006] Meistens liegt die ventrikuläre Frequenz zwischen 120 und 160 Schlägen pro Minute, sie kann aber auch mehr als 200 Schläge pro Minute betragen. [Cadenbach 2012]

Typische Kennzeichen eines VHF im EKG sind:

- irreguläre RR-Intervalle,
- Verlust der P-Wellen („Vorhofwellen“) und
- irregulärer Vorhofzyklus, falls sichtbar (variabel und < 200 ms). [Camm 2010]

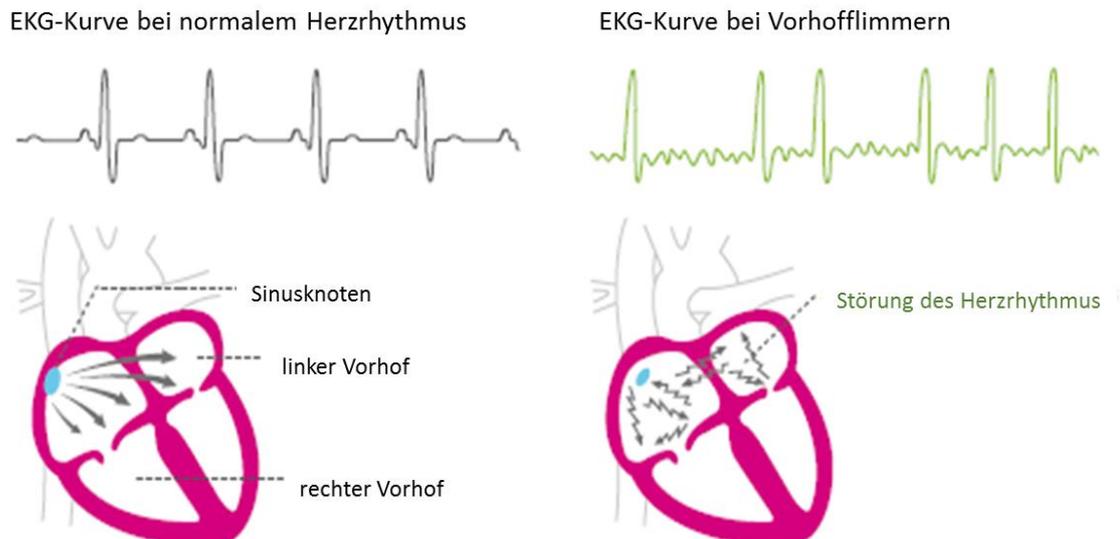


Abbildung 1: EKG-Kurven bei normalem Herzrhythmus und bei VHF (modifiziert nach [Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 2015])

Ein gegebenenfalls mehrfach wiederholtes Langzeit-EKG (über jeweils 24 Stunden) oder der Einsatz eines *Event Recorders* sind zur Diagnose erforderlich, wenn das VHF zwischen den Episoden wieder in den Sinusrhythmus übergeht. [Camm 2012]

Klinische Folgen und Komplikationen

Aufgrund unkoordinierter Kontraktionen und einer nicht vollständigen Entleerung des linken Vorhofs kann es zu einer Stase des Blutes - vor allem im Vorhof - kommen, welche die Bildung von Thromben fördert. [Camm 2010] Löst sich das thrombotische Material und gelangt es in das arterielle Gefäßsystem, kann es dort zu arteriellen Thromboembolien führen. Klinisch am bedeutsamsten sind Embolien in den hirnversorgenden Arterien mit der Folge eines Schlaganfalls, wobei aber auch Infarkte in anderen arteriellen Gefäßbezirken auftreten können. [Mumoli 2015]

In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich, dass Patienten mit VHF ein erhöhtes Risiko besitzen, einen Schlaganfall (5-fach erhöht) oder eine systemische Embolie zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (4-fach erhöht). [Boggon 2012, Frost 2001, Kannel 2008] Darüber hinaus gehen mit diesen Ereignissen schwerwiegende Komplikationen und Folgen für den Patienten einher. So führt ein Schlaganfall bei circa 40 % aller Schlaganfallpatienten zu einer langfristig einschränkenden Behinderung und ist eine der häufigsten Ursachen für eine anhaltende Invalidität im Erwachsenenalter. [Sitzer M. 2003] Mehr als ein Drittel aller hämorrhagischen Schlaganfallpatienten versterben sogar innerhalb eines Monats oder tragen ein dauerhaft erhöhtes Mortalitätsrisiko. [Gonzalez-Perez 2013] VHF verursacht bis zu 20 % aller ischämischen Schlaganfälle. [Go 2014, Katsnelson 2012] Bei Patienten mit bisher ungeklärter Ursache eines ischämischen Schlaganfalls (kryptogener

Schlaganfall) liegt in mehr als 10 % der Fälle ein VHF zugrunde. [Sanna 2014] Das gleichzeitige Vorliegen eines VHF und eines Myokardinfarktes wird mit einer längeren Hospitalisierung, einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitmortalität sowie einer erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen in Verbindung gebracht. [Lehto 2005, Soliman 2015] Nicht tödliche Myokardinfarkte schränken die Lebensqualität insbesondere in den Dimensionen Schmerz/körperliche Beschwerden, alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit signifikant ein. [Schweikert 2009] Größere Blutungen implizieren per definitionem (tödliche Blutung, Reduktion des Hämoglobinwertes von mindestens 20 g pro Liter, Transfusion von mindestens zwei Blutkonserven oder eine symptomatische Blutung in einer kritischen Region oder Organ) bereits eine hohe Patientenrelevanz. Intrakranielle Blutungen stellen dabei die schwerste und häufigste tödliche Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie dar. [Hart 1995]“

In ihrem Kommentar zu den ESC-Leitlinien fassten Kirchhof *et al.* für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) die Folgen von VHF zusammen (siehe Tabelle 3-1). [Kirchhof 2012]

Tabelle 3-1: Klinische Ereignisse aufgrund von Vorhofflimmern (modifiziert nach [Kirchhof 2012])

Ereignis	Relative Veränderung bei Patienten mit VHF
Tod	Verdoppelte Todesraten.
Schlaganfall (einschließlich hämorrhagischer Schlaganfälle und zerebraler Blutungen)	Erhöhtes Schlaganfallrisiko; VHF ist mit besonders schweren Schlaganfällen assoziiert.
Krankenhausaufenthalte	Krankenhausaufenthalte sind häufig bei Patienten mit VHF und können zu einer reduzierten Lebensqualität führen.
Lebensqualität und Belastbarkeit	Vorliegen einer großen Variation, die von keinem Effekt bis hin zu einer massiven Reduzierung der Lebensqualität liegen kann. VHF kann die Lebensqualität stark einschränken, z. B. durch Palpitationen und andere mit VHF assoziierte Symptome.
Linksventrikuläre Funktion	Vorliegen einer großen Variation bzgl. der Auswirkung von VHF auf die linksventrikuläre Funktion: Während es bei einigen Patienten überhaupt keine Beeinträchtigung gibt, liegt bei anderen eine akute Tachykardiomyopathie mit Herzinsuffizienz vor.
VHF = Vorhofflimmern	

Zeitliche Klassifizierung des Vorhofflimmerns

In den aktuellen Leitlinien der ESC erfolgt die Einteilung des VHF – neben den Symptomen, wie bereits dargestellt - nach der Dauer der Arrhythmie. [Camm 2010] Es gibt fünf Typen, wobei das „lang anhaltende Vorhofflimmern“ im Jahr 2010 neu eingeführt wurde und deshalb in älteren Studien keine Erwähnung findet (siehe Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Klassifizierung des Vorhofflimmerns anhand der Zeitdauer der Arrhythmie [Camm 2010]

Form des Vorhofflimmerns	Beschreibung
VHF erstmalig diagnostiziert	Unabhängig von der Dauer der Arrhythmie, unabhängig von der Ausprägung der Symptome (kann jeden der vier folgenden Typen umfassen).
Paroxysmal	Selbsterterminierend (spontan endend) üblicherweise binnen 48 h (wichtiger Zeitpunkt, da danach wegen geringer Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus eine Antikoagulation erwogen werden muss); nicht länger als sieben Tage andauernd.
Persistierend	Dauer von mehr als sieben Tagen oder Notwendigkeit einer medikamentösen oder elektrischen Terminierung der Arrhythmie.
Lang anhaltend persistierend	Dauer von mindestens einem Jahr, wenn eine rhythmuserhaltende Strategie angewendet wird. Wird aber noch als reversibel beziehungsweise terminierbar eingestuft.
Permanent	Dauerhaftes Vorhofflimmern, sowohl vom Patienten als auch vom Arzt akzeptiert; es werden keine Versuche der Rhythmuskontrolle mehr unternommen. Sollte später erneut eine rhythmuserhaltende Therapie angepasst werden, wird dies wieder als „lang anhaltend persistierend“ reklassifiziert.

Management von Patienten mit Vorhofflimmern

Die verschiedenen Elemente des Managements von Patienten mit VHF sind in der nachfolgenden Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt. Kardiovaskuläre Grunderkrankungen sind unabhängig vom VHF zu behandeln. Eine einmalige, selbst terminierende (paroxysmale) Episode bedarf keiner Behandlung. In Abhängigkeit von der Dauer des VHF (persistierend usw.) und der Symptomatik kommen als Behandlungsstrategien die dauerhafte Frequenzkontrolle (d. h. Normalisierung der erhöhten Herzfrequenz) durch Betablocker und/oder eine rhythmuserhaltende Therapie (Gabe von Antiarrhythmika) in Frage. Hinsichtlich der Prognose (Mortalität und Krankenhauseinweisungen) unterscheiden sich die beiden Verfahren, wobei eine rhythmuserhaltende Therapie zur Verbesserung der Symptomatik angestrebt werden soll. [Camm 2010, Kirchhof 2012] Falls eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch Medikamente (medikamentöse Konversion) nicht gelingt, kommen die elektrische Kardioversion und die seit einigen Jahren zunehmend häufiger eingesetzte Ablation in Frage. Die Erfolgsrate von medikamentöser und elektrischer Konversion ist bei wiederholter Anwendung begrenzt, weshalb viele Patienten dauerhaft frequenzkontrollierende Medikamente einnehmen müssen. [Camm 2010]

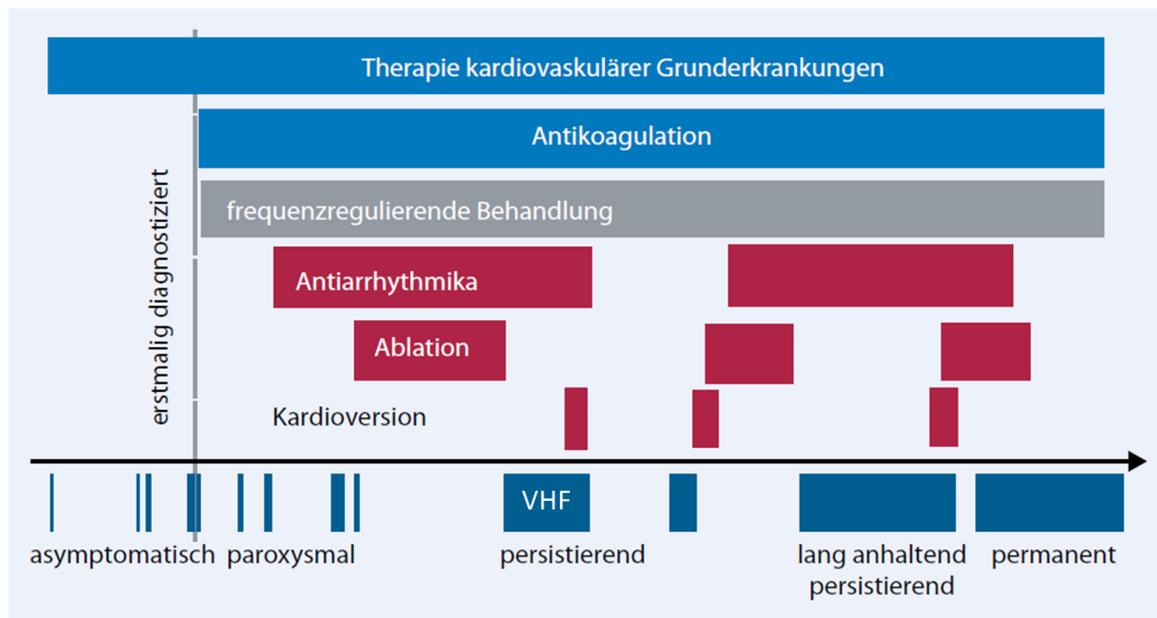


Abbildung 2: Management von Patienten mit Vorhofflimmern (modifiziert nach [Camm 2010] und [Kirchhof 2012])

Der untere schwarze Pfeil stellt den typischen zeitlichen Verlauf von Vorhofflimmern (VHF) als progrediente Rhythmusstörung dar. Jeder der waagerechten Balken zeigt eine Komponente des Managements an: Blaue Balken für Therapie kardiovaskulärer Grunderkrankungen, Antikoagulation: gemäß vorliegender Daten prognoseverbessernd; graue Balken für frequenzregulierende Behandlung: möglicherweise prognoseverbessernd; rote Balken für rhythmuserhaltende Behandlung: gemäß vorliegender Daten nicht prognoseverbessernd, sondern initiiert zur Verbesserung von Symptomen (s. EHRA-Klassifizierung). Die Beobachtung, dass VHF bei fast allen Patienten eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, führt zu der eindeutigen Empfehlung, prognoseverbessernde Behandlungen nicht zu unterbrechen.

Ein weiterer wesentlicher Pfeiler der Therapie ist die orale Antikoagulation, die risikoadaptiert verschrieben werden soll. Patienten mit mehr als 48 Stunden anhaltendem nicht valvulärem VHF sowie Vorliegen von Risikofaktoren - und somit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Schlaganfälle und thromboembolische Ereignisse - sollen eine dauerhafte (lebenslange) Antikoagulation erhalten, sofern dem nicht Kontraindikationen (erhöhte Blutungsgefahr) entgegenstehen. [Camm 2010] Eine Therapieentscheidung zur Ermittlung eines individuellen Nutzen-/Risiko-Verhältnisses erfolgt anhand von Risiko-Scores, wie weiter unten dargestellt.

Stratifizierung der Patienten nach Schlaganfallrisiko bzw. Blutungsrisiko

Die Einschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos ist bei VHF für das Management der Patienten essentiell. Zur Risikostratifizierung werden dabei in Abhängigkeit vom Stratifizierungssystem unterschiedliche klinische Risikofaktoren herangezogen. [Lip 2007] Durch die Integration von klinisch leicht erfassbaren Parametern sollen die Patienten in Gruppen mit hohem Schlaganfallrisiko (Notwendigkeit der Antikoagulation) und niedrigem Risiko (keine Notwendigkeit der Antikoagulation) eingeteilt werden. Hierfür kann der etablierte CHADS₂-Score herangezogen werden, bei dem ein vorangegangener Schlaganfall, eine TIA oder Thromboembolien mit dem Punktwert 2 und die anderen Risikofaktoren

Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus mit je einem Punkt bewertet und addiert werden (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). [Gage 2001] Der maximal erreichbare Punktwert beträgt somit 6.

Tabelle 3-3: CHADS₂-Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos [Kirchhof 2012]

Risikofaktor		Bewertung
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonie (Bluthochdruck)	1
A	Alter ≥ 75 Jahre	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Maximaler Punktwert		6
Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF: CHADS ₂ -Score = Congestive heart failure, hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg [or treated hypertension on medication]), age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism (Herzinsuffizienz, Bluthochdruck (Blutdruck dauerhaft oberhalb 140/90 mmHg [oder behandelter Bluthochdruck unter Medikation], Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall oder TIA oder Thromboembolie)		

Tabelle 3-4: Mit CHADS₂-Score-assoziiertes Schlaganfallrisiko [Camm 2010]

CHADS ₂ -Score	Patienten n = 1.733	Adjustierte Schlaganfallrate %/Jahr (95 %-Konfidenzintervall)
0	120	1,9 [1,2; 3,0]
1	463	2,8 [2,0; 3,8]
2	523	4,0 [3,1; 5,1]
3	337	5,9 [4,6; 7,3]
4	220	8,5 [6,3; 11,1]
5	65	12,5 [8,2; 17,5]
6	5	18,2 [10,5; 27,4]
CHADS ₂ -Score = Congestive heart failure, hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg [or treated hypertension on medication]), age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism (Herzinsuffizienz, Bluthochdruck (Blutdruck dauerhaft oberhalb 140/90 mmHg [oder behandelter Bluthochdruck unter Medikation], Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall oder TIA oder Thromboembolie)		

Neben dem *CHADS₂*-Score existiert auch der *CHA₂DS₂-VASc*-Score, welcher insbesondere bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Schlaganfallrisiko angewendet wird. [Camm 2010, Kirchhof 2012] Dieser weist eine andere Gewichtung auf (maximal erreichbarer Punktwert von 9), bei der zusätzlich das Alter und weitere klinische Parameter berücksichtigt werden, wie z. B. das höhere Risiko bei Frauen und zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung von Schlaganfällen. [Kirchhof 2012]

Vor Durchführung der Behandlung sollte bei Vorhofflimmern neben der Beurteilung des Schlaganfallrisikos gleichzeitig eine Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos der Patienten z.B. anhand des *HAS-BLED*-Scores erfolgen (siehe Tabelle 3-5). Ab einem Scorewert von ≥ 3 Punkten muss nach den Leitlinien der ESC von einem erhöhten Blutungsrisiko ausgegangen werden, wobei eine engmaschige Überprüfung des Patienten empfohlen wird. [Camm 2012]

Frauen weisen unabhängig von anderen Faktoren ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf. Sofern sie nicht unter 65 Jahre alt sind und keine Risikofaktoren („isoliertes VHF“) aufweisen, empfiehlt die europäische Leitlinie daher bei Frauen generell eine Antikoagulation. [Camm 2012]

Tabelle 3-5: *HAS-BLED*-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern [Camm 2010]

HAS-BLED-Risikokriterien		Punktwert
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnorme Leber/Nierenfunktion (je ein Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung (Vorgeschichte, Disposition, Anämie)	1
L	Labiler INR-Wert (< 60 % im Zielbereich)	1
E	Alter (z. B. > 65 Jahre)	1
D	Medikamente (ASS/NSAR-Komedikation) oder Alkoholabusus (je ein Punkt)	1 oder 2

ASS = Acetylsalicylsäure, INR = *International Normalized Ratio*, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

Eine rein numerische Abwägung von Schlaganfall- und Blutungsrisiko ist für die klinische Entscheidungsfindung ungeeignet. [Camm 2012] Auch schließt ein *HAS-BLED*-Score ≥ 3 Patienten von einer oralen Antikoagulation nicht grundsätzlich aus. Der Blutungsscore soll weniger für eine Entscheidung für oder gegen die Antikoagulation bei VHF, sondern vielmehr für die Planung der Monitoringfrequenz und die Auswahl eines geeigneten Medikaments verwendet werden. [Camm 2012, Kirchhof 2012]

Auswahl des Antikoagulans

Die ESC-Leitlinien fassen die Therapieempfehlungen für die Antikoagulation bei nicht valvulärem VHF wie folgt zusammen ([Camm 2012]; siehe Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Aktuelle Leitlinien der ESC zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern [Camm 2012]

Empfehlungen zur Vorbeugung von Thromboembolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern - allgemein	Klasse	Grad
Eine antithrombotische Therapie zur Vorbeugung von Thromboembolien wird bei allen Patienten mit Vorhofflimmern, mit Ausnahme der Patienten (sowohl männlich als auch weiblich) mit einem geringen Risiko (Alter < 65 Jahre und isoliertes VHF) oder mit Kontraindikationen, empfohlen.	I	A
Die Wahl der antithrombotischen Therapie für den jeweiligen Patienten sollte auf dem absoluten Schlaganfall-, Thromboembolie- und Blutungsrisiko sowie auf dem klinischen Netto-Nutzen basieren.	I	A
Der <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score wird empfohlen zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei nicht valvulärem Vorhofflimmern.	I	A
Bei Patienten mit einem <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score von 0 (d. h. Alter < 65 Jahre und isoliertes VHF), einem geringen Risiko und keinem der Risikofaktoren wird keine antithrombotische Therapie empfohlen.	I	A
Bei Patienten mit einem <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score von ≥ 2 wird eine Therapie mit oraler Antikoagulation mit <ul style="list-style-type: none"> • adjustierter VKA-Dosis (INR 2,0-3,0) oder • einem direkten Thrombinhemmer (Dabigatran) oder • einem oralen Faktor-Xa-Hemmer (z. B. Apixaban, Rivaroxaban) empfohlen, sofern nicht kontraindiziert.	I	A
Bei Patienten mit einem <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score von 1 sollte eine Therapie mit oraler Antikoagulation mit: <ul style="list-style-type: none"> • adjustierter VKA-Dosis (INR 2,0-3,0) oder • einem direkten Thrombinhemmer (Dabigatran) oder • einem oralen Faktor-Xa-Hemmer (z. B. Apixaban, Rivaroxaban) in Betracht gezogen werden, basierend auf der Abschätzung des Risikos für Komplikationen aufgrund von Blutungen und nach Präferenz des Patienten.	IIa	A
Weibliche Patienten im Alter von < 65 Jahren mit isoliertem Vorhofflimmern (aber immer noch mit einem <i>CHA₂DS₂-VASc</i> -Score von 1 aufgrund ihres Geschlechts) haben ein geringes Risiko, daher sollte keine antithrombotische Therapie in Betracht gezogen werden.	IIa	A
Sollte ein Patient jegliche orale Antikoagulation (VKA oder NOAK) ablehnen, sollte eine Therapie mit Plättchenfunktionshemmern - in einer Kombination von ASS 75-100 mg plus 75 mg Clopidogrel täglich (bei geringem Blutungsrisiko) oder - weniger wirksam - von ASS 75-325 mg täglich in Betracht gezogen werden.	IIa	A
<p><i>CHA₂DS₂-VASc</i>-Score = Congestive heart failure (or left ventricular systolic dysfunction), hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg [or treated hypertension on medication]), age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism, vascular disease (previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque), age 65-74 years, sex category (female gender);</p> <p>(Herzinsuffizienz, Bluthochdruck (Blutdruck dauerhaft oberhalb 140/90 mmHg [oder behandelter Bluthochdruck unter Medikation], Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorangegangener Schlaganfall oder TIA oder Thromboembolie), vaskuläre Erkrankung (vorheriger Myokardinfarkt, periphere arterielle Erkrankung oder Aortaplaque), Alter 65-74 Jahre, Kategorie des Geschlechts (weibliches Geschlecht)</p> <p>ESC = European Society of Cardiology, INR = <i>International Normalized Ratio</i>, NOAK = Nicht-VKA orale Antikoagulanzen, VKA = Vitamin-K-Antagonisten</p>		

Die Antikoagulation ist eine - gegebenenfalls lebenslange - Dauertherapie, auch wenn ein VHF nicht mehr messbar ist. [Kirchhof 2012] Ausnahmen beinhalten ein nicht beherrschbares Blutungsrisiko und Formen von VHF mit eindeutig passagerer Ursache.

Gemäß den aktuellen Leitlinien sind die NOAK generell wirksamer, sicherer und in der Anwendung praktischer als die VKA. [Camm 2010, Camm 2012, Kirchhof 2012] Deshalb sollten für die Mehrzahl der Patienten NOAK (z. B. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) den VKA vorgezogen werden. Allerdings liegen derzeit noch keine direkten Vergleichsstudien zu den einzelnen NOAK vor, so dass hier keine Präferenz angegeben werden kann. [Camm 2012]

In der nachfolgenden Abbildung 3 ist das empfohlene Behandlungsschema zur Antikoagulation gemäß der ESC-Leitlinien zusammengefasst.

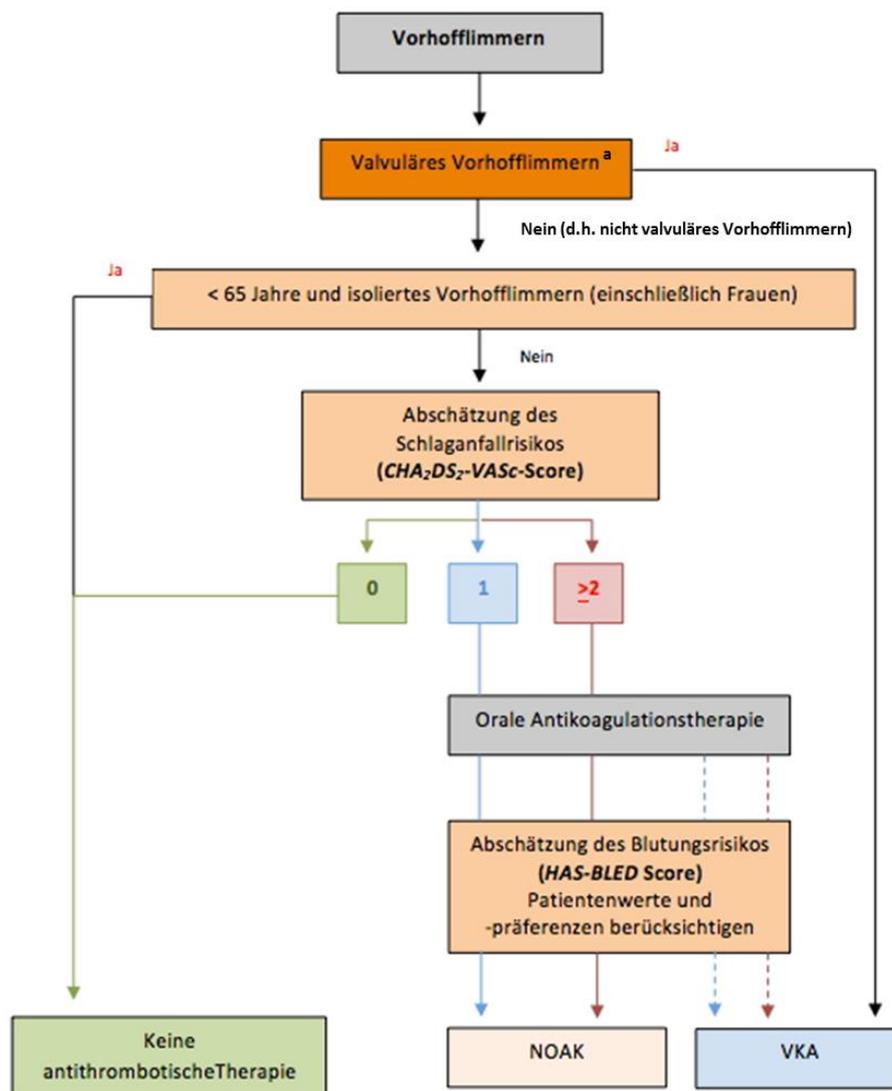


Abbildung 3: Behandlungsschema der ESC zur Antikoagulation [Camm 2012]

Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (ASS + Clopidogrel oder – weniger effektiv – nur ASS) sollte bei Patienten erwogen werden, die jegliche orale Antikoagulationstherapie ablehnen oder Antikoagulanzen aus anderen Gründen als Blutungen nicht vertragen. Wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen oder Thrombozytenfunktionshemmern vorliegen, kann ein Verschluss oder eine Exzision des linken Herzhohls in Erwägung gezogen werden. Farben: CHA₂DS₂-VASc; grün = 0, blau = 1, rot ≥ 2 . Linien: durchgezogen = beste Option; gestrichelt = Alternative.

a: Schließt rheumatische Herzklappenerkrankung und künstliche Herzklappen ein.

ASS = Acetylsalicylsäure; CHA₂DS₂-VASc = *Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, age, sex* (Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF), HAS-BLED-Score = *Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding, history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (> 65 years), drugs/alcohol concomitantly* (Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei VHF), NOAK = Nicht-VKA orale Antikoagulanzen, VKA = Vitamin-K-Antagonisten

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) für Lixiana[®] (Edoxaban) umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorhofflimmern ist eine mit zunehmendem Alter häufiger auftretende Erkrankung. Das mit VHF assoziierte Risiko (verdoppelt für Tod, bis zu verfünffacht für Schlaganfall) und die hohe Prävalenz der Risikofaktoren führen dazu, dass „[...] fast alle Patienten mit Vorhofflimmern [...]“ eine Antikoagulation erhalten sollen. [Kannel 2008, Kirchhof 2012, Stewart 2002] Ausnahmen bestehen nur für Patienten ohne Risikofaktoren (isoliertes VHF) oder für Patienten, die für eine Antikoagulation nicht geeignet sind. Des Weiteren wurde erst in den letzten Jahren gezeigt, dass die früher als Alternative zur Antikoagulation eingestuftem Thrombozytenfunktionshemmer, vor allem ASS in der Monotherapie, zur Schlaganfallprophylaxe weniger wirksam sind als eine Kombinationstherapie bestehend aus ASS und einem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel. [Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) 2015] Somit kommen heute für die orale Antikoagulation als Langzeitprophylaxe bei VHF nur die seit langem verwendeten VKA sowie die neuen NOAK in Frage. Alle Substanzen sind prinzipiell effektiv: Im Vergleich zu keiner Antikoagulation kann die Prophylaxe mit VKA das Risiko für einen Schlaganfall um ca. 64 % senken. [Hart 2007] Gegenüber Warfarin senken NOAK das Risiko für einen Schlaganfall

oder ein systemisches embolisches Ereignis um 19 % (RR = 0,81 (95 %-KI [0,73-0,91]), $p < 0,0001$), was hauptsächlich auf eine Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfallereignissen zurückzuführen ist. Dabei gibt es auch Unterschiede zwischen den einzelnen NOAK, wobei das Relative Risiko für einen Schlaganfall oder ein systemisches embolisches Ereignis bei Patienten mit VHF unter einer Behandlung mit Apixaban (zweimal täglich 5 mg) gegenüber Warfarin 0,80 (95 %-KI [0,67; 0,95], $p = 0,012$), unter Dabigatran (zweimal täglich 150 mg) 0,66 (95 %-KI [0,53; 0,82], $p = 0,0001$) und unter Rivaroxaban (einmal täglich 20 mg) 0,88 (95 %-KI [0,75; 1,03], $p = 0,12$) beträgt. [Ruff 2013]

Die Limitationen der VKA werden im Folgenden eingehender dargestellt.

Limitationen der gegenwärtigen Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten

VKA werden seit den 1950er Jahren zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF eingesetzt. In Deutschland wird fast ausschließlich Phenprocoumon eingesetzt. [Hein L. 2014] In anderen Ländern kommen auch Warfarin, Acenocoumarol, Fluindion und weitere Wirkstoffe zum Einsatz. [De Caterina 2013] Eine dauerhafte Anwendung von VKA stellt jedoch sowohl für den Arzt als auch für den Patienten eine große Herausforderung dar, insbesondere durch folgende Einschränkungen:

- Enges therapeutisches Fenster bei hoher Variabilität der Dosierung
- Unvorhersehbare Dosis-Wirkungseffekte während des Therapiebeginns und der Dauertherapie mit Schwierigkeiten der INR-Einstellung
- Erhöhtes Blutungsrisiko
- Interaktionen mit Nahrung und mit anderen Medikamenten
- Klinische Handhabung einer temporären Unterbrechungen der VKA-Therapie aufgrund von Interventionen (Bridging)
- Keine spezifischen Gegenmaßnahmen bei akuten Blutungskomplikationen
- Gegenanzeigen, Warnhinweise und weitere Einschränkungen
- Begrenzte Therapiezufriedenheit durch INR-Monitoring und weiteren Einschränkungen
- Eingeschränkte Therapieadhärenz

Aufgrund dieser Einschränkungen resultiert eine klinische Unterversorgung insbesondere für Hochrisiko-Patientengruppen, die eine Antikoagulation benötigen.

Enges therapeutisches Fenster bei hoher Variabilität der Dosierung

VKA haben ein enges therapeutisches Fenster, da eine Unterdosierung (zu niedrige INR) mit einer erhöhten Schlaganfallrate, eine Überdosierung (zu hohe INR) hingegen mit einer erhöhten Rate an Blutungen einhergeht. Der Zielbereich (üblicherweise INR 2,0-3,0) ist also eng. [De Caterina 2013]

Die Dosierung von VKA erfolgt für jeden Patienten individuell und muss anhand der INR-Werte angepasst werden. So bestehen zwischen verschiedenen Patienten bis zu 40-fache Unterschiede in der Dosierung von Warfarin, um dieselbe Wirkung zu erzielen (die Dosierung reicht von 0,5 bis 20 mg pro Tag). [Pirmohamed 2006] Die Dosierung hängt dabei unter anderem von der Ernährung und der Einnahme anderer Medikamente ab. Die Notwendigkeit einer Dosisadjustierung erhöht das Risiko einer zufälligen Überdosierung, zumal auch kleine Dosisänderungen beträchtliche Änderungen der INR bedingen können. Somit ist es eine besondere Herausforderung für die Ärzte, eine dauerhaft stabile Einstellung im therapeutischen Bereich zu erreichen. [De Caterina 2013, Pirmohamed 2006]

Unvorhersehbare Dosis-Wirkungseffekte während des Therapiebeginns und der Dauertherapie mit Schwierigkeiten der INR-Einstellung

Patienten mit VKA-Therapie zur Behandlung des nicht valvulären VHF weisen häufig INR-Werte außerhalb des Zielbereichs von 2,0-3,0 auf. Mearns *et al.* berichten in einer Meta-Analyse/Meta-Regression basierend auf 95 Publikationen, dass sich die Patienten in 61 % (95 %-KI [59; 62]), 25 % (95 % KI [23; 27]) und 14 % (95 %-KI [13; 15]) der Behandlungszeit innerhalb, unterhalb und oberhalb des Zielbereichs befanden. [Mearns 2014]

Während der Einstellungsphase bis zum Erreichen eines stabilen INR-Wertes von 2,0-3,0 ist das Risiko für Thromboembolien und Blutungen besonders hoch. So ist das Risiko für Blutungen bei Neueinstellung gegenüber bereits eingestellten Patienten während der ersten 90 Tage um das Dreifache erhöht. [Hylek 2007]

Erhöhtes Blutungsrisiko

VKA sind grundsätzlich mit einem beträchtlichen Blutungsrisiko assoziiert, auch wenn sich der Patient im therapeutisch definierten Zielbereich befindet. [De Caterina 2013] Beispielsweise wurden unter Warfarin innerhalb von einem Jahr bei bis zu 6,5 % der Patienten schwere Blutungen dokumentiert. [Beyth 1998] In einer Cochrane-Meta-Analyse, welche die Daten von zehn randomisierten kontrollierten Studien (RCT, engl. *Randomized Controlled Trial*) mit insgesamt 42.084 Patienten in einem medianen Zeitraum von 12 Wochen bis zu 1,9 Jahre auswertete, betrug das Risiko für eine schwere Blutung unter VKA 4,6 % und für intrakranielle Blutungen 1,1 %. [Bruins Slot 2013]

Auch bei dem angestrebten INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0 können noch Blutungen auftreten. Das zeigte eine Kohortenstudie mit 2.745 Patienten, in der sich 36 % aller Blutungen unter VKA bei einem INR-Wert im therapeutischen Zielbereich ereigneten. [Palareti 1996] In einer weiteren Studie, der CHIRONE-Studie, hatten Patienten mit intrakraniellen Blutungen in der Anamnese ein deutlich erhöhtes Risiko für Rezidive dieser

schwerwiegenden Komplikation, wenn sie mit VKA behandelt wurden. Diese intrakraniellen Blutungen traten auf, obwohl 75 % der Patienten unterhalb der Obergrenze für den INR-Zielbereich von 3,0 lagen. [Poli 2014] Schließlich steht etwa ein Zehntel aller nebenwirkungsbedingten Krankenhauseinweisungen aufgrund von Blutungen in Deutschland im Zusammenhang mit der VKA-Gabe. [Schmiedl 2013]

Interaktionen mit Nahrung und mit anderen Medikamenten

Das Ziel der Therapie mit oralen Antikoagulanzen ist, die Gerinnung an exponierten Stellen mit gestörter Funktion (Virchow Trias) zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko für Blutungen möglichst gering zu halten. Im Idealfall sollte im Rahmen der VKA-Behandlung daher – bei konstanter VKA-Dosis – auch die tägliche Aufnahme an Vitamin K mit der Nahrung konstant gehalten werden. [Holmes 2012] Viele Lebensmittel mit hohem Vitamin-K-Gehalt (wie z. B. verschiedene Kohlsorten, Spinat, Blattsalat, Broccoli, Fenchel, Petersilie, Pfifferlinge, Zwiebeln, etc.) verringern beispielsweise die Wirkung von VKA, andere Lebensmittel (wie beispielsweise Papaya) erhöhen sie. [Greinacher 2010] Patienten müssen also eingehend hinsichtlich möglicher Nahrungsmittelinteraktionen geschult werden, bzw. ihre Ernährung muss kontrolliert werden (beispielsweise bei geriatrischen oder kognitiv eingeschränkten Patienten).

Ferner interagieren VKA mit zahlreichen anderen verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen (OTC, engl. *Over The Counter*) Medikamenten. Bereits im Jahr 2005 wurden 120 Interaktionen von Warfarin mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln beschrieben. [Holbrook 2005] Einige Medikamente behindern die gastrointestinale Absorption von VKA, z. B. Colestyramin. [Holbrook 2005]

Insgesamt sind für VKA somit zahlreiche Interaktionen und eine Verstärkung oder Abschwächung der gerinnungshemmenden Wirkung zu beachten. Zu berücksichtigen sind nicht nur die pharmakokinetischen, sondern auch die klinisch relevanten pharmakodynamischen Interaktionen, die zwischen VKA und Substanzen auftreten, welche das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören unter anderem die bei älteren Patienten oft verschriebenen NSAR sowie ASS.

Das VKA Phenprocoumon wird darüber hinaus wie viele andere Medikamente hauptsächlich über die Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Inhibitoren dieser Isoenzyme oder kompetitive Substrate können daher die antikoagulative Wirkung von Phenprocoumon verstärken, wohingegen Induktoren von CYP2C9 oder CYP3A4 die antikoagulative Wirkung von Phenprocoumon abschwächen können. Die möglichen Risiken für Medikamenteninteraktionen unter VKA werden in der aktuellen Fachinformation von Marcumar® (Phenprocoumon) zusammengefasst, wie in Tabelle 3-7 gezeigt.

Wie bereits erwähnt stellt außerdem die große intra- und interpersonelle Variation des INR-Wertes eine große Herausforderung bei der VKA-Behandlung dar. [Camm 2010] Dazu tragen neben den oben beschriebenen Wechselwirkungen mit Lebensmitteln oder anderen Medikamenten auch genetische Faktoren bei. [Beinema 2008]

Tabelle 3-7: Substantielles Risiko von Medikamenteninteraktionen unter VKA am Beispiel von Marcumar® (Phenprocoumon; [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014])

Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Anwendung von:	Wirkungsabschwächung bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von:
<ul style="list-style-type: none"> • anderen Antikoagulanzen: unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine oder Heparinoide, Acenocoumarol sowie Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel können die Wirkung von Phenprocoumon durch ihre antikoagulativen Eigenschaften verstärken und zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, wird eine engmaschigere Überprüfung von Prothrombinzeit/ INR empfohlen, speziell zu Therapiebeginn oder bei Absetzen von Phenprocoumon. • Allopurinol • Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin, Propafenon • Methoxsalen (früher Ammoidin) • bestimmten Antibiotika: Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure, Cotrimoxazol, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, z. B. Doxycyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, (z. B. Clarithromycin, Erythromycin-Derivate), Lincosamide (z. B. Clindamycin), N-Methylthiotetrazol-Cephalosporine und andere Cephalosporine (Cefazolin, Cefpodoximproxetil, Cefotaxim, Cefibuten, Ceftriaxon), einige Quinolone (z. B. Levofloxacin) • Disulfiram • Fibraten • Imidazolderivaten (z. B. Ketoconazol) • Triazolderivaten • Analgetika und/oder Antirheumatika: Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, ASS • Tramadol • Methyltestosteron und anderen anabolen Steroiden • Thyroxin • Zytostatika: Tamoxifen, Capecitabin • Glucosamin • trizyklischen Antidepressiva • Statinen z. B. Simvastatin • selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • Barbituraten • Carbamazepin • Colestyramin • Digitalis-Herzglykosiden • Diuretika • Corticosteroiden • Gluthetimid (Aminogluthetimid) • 6-Mercaptopurin • Rifampicin • Metformin • Thiouracil • Vitamin-K-haltigen Präparaten • Johanniskrauthaltigen Präparaten

Temporäre Unterbrechungen der VKA-Therapie aufgrund von Interventionen

Bei geplanten chirurgischen Eingriffen oder anderen Interventionen kann es aufgrund des individuellen Risikoprofils eines Patienten und abhängig von der Art des Eingriffs erforderlich sein, die VKA-Therapie zu unterbrechen und vorübergehend subkutan Heparin zur Thromboembolieprophylaxe zu verabreichen („*Bridging*“). Die Ausgestaltung der *Bridging*-Therapie mit Auswahl geeigneter Patienten bereitet in der täglichen Praxis Schwierigkeiten und weicht oftmals deutlich von den Empfehlungen der Leitlinien ab [Steib 2014]; die Therapie kann zudem mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. [Eijgenraam 2013, Siegal 2012] Darüber hinaus ist zu beachten, dass niedermolekulares Heparin (NMH) für das *Bridging* nicht zugelassen ist und die Patienten daher besonders aufzuklären sind.

Keine spezifischen Gegenmaßnahmen bei akuten Blutungskomplikationen

Bei Blutungskomplikationen sollten gemäß der Fachinformation von Marcumar® (Phenprocoumon) 5 bis 10 mg Vitamin K₁ oral verabreicht werden. Ausschließlich bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten 10 bis 20 mg Vitamin K₁ intravenös verabreicht werden, wobei hier eine anaphylaktoide Reaktion auftreten kann. Generell dauert es bis zu 24 Stunden, bis die antikoagulative Wirkung der VKA durch Vitamin K₁ aufgehoben ist. Sollte der volle Wirkeintritt von Vitamin K₁ bei sehr starken oder bedrohlichen Blutungen nicht abgewartet werden können, kann die Phenprocoumon-Wirkung durch Infusion eines virusinaktivierten Prothrombinkomplexkonzentrates (PPSB) oder von frisch gefrorenem Plasma aufgehoben werden. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Im Falle eines akuten Schlaganfalls muss die Lysetherapie als Gegenmaßnahme innerhalb von 3-4 h erfolgen. Durch die VKA-Therapie besteht eine erhöhte Blutungsgefahr, sodass hier ein schnell wirkendes Antidot wichtig ist. [Adams 1996]

Gegenanzeigen, Warnhinweise und weitere Einschränkungen

Gegenanzeigen und Warnhinweise schränken die Verordnungsmöglichkeit von VKA ein, wodurch zahlreiche Patienten aus diesem Grund keine VKA erhalten. Beispielsweise listet die Fachinformation zu Marcumar® (Phenprocoumon) insgesamt 18 Gegenanzeigen auf, z. B. fortgeschrittene Arteriosklerose, Ulzera im Magen-Darm-Trakt oder eine kürzlich stattgefundenen oder geplante Operation am Auge. Dies sind weit verbreitete Erkrankungen in der Bevölkerung, sodass diese Patientengruppen aufgrund der Gegenanzeigen unterversorgt sind. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Gemäß der Fachinformationen von Marcumar® (Phenprocoumon) [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] und Coumadin® (Warfarin) [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014] treten weitere Einschränkungen im Alltag der Patienten auf. Beispielsweise soll der mit Marcumar® (Phenprocoumon) behandelte Patient weitere Medikamente, insbesondere auch frei verkäufliche Medikamente, grundsätzlich nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt einnehmen oder absetzen und Tätigkeiten vermeiden, die leicht zu Unfällen oder Verletzungen führen können. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Begrenzte Therapiezufriedenheit durch INR-Monitoring und weiteren Einschränkungen

In der täglichen Praxis erfordert es regelmäßige (mindestens alle 3-4 Wochen) ärztliche Konsultationen und Kontrollen mit Bestimmung des INR-Wertes. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b] Die regelmäßigen Kontrollen, Arztbesuche und Blutabnahmen bei Patienten unter VKA-Therapie führen zu einer eingeschränkten Therapiezufriedenheit. [Prins 2009]

Eingeschränkte Therapieadhärenz

Auf die VKA-Therapie mit der Notwendigkeit des Monitoring und ggf. der Dosisanpassungen reagieren betroffene Patienten oftmals mit einer eingeschränkten Compliance. So ergab eine amerikanische Studie, in der die Patienten anhand von Telefoninterviews befragt wurden, dass 36 % der außerhalb des Zielbereichs liegenden INR-Werte einer mangelnden Adhärenz bezüglich der VKA-Einnahme oder der Ernährungsvorschriften zugeschrieben werden konnten. [Waterman 2004]

Auch in einer 2013 veröffentlichten Studie an Patienten, welche VKA zur Schlaganfallprophylaxe verschrieben bekamen, ist die mangelnde Compliance ein zentraler Aspekt. Von 112 Patienten, die VKA bei Entlassung aus dem Krankenhaus verschrieben bekamen, kauften nur 84 Patienten (75 %) das Medikament und nur 58 Patienten (52 %) befanden sich schließlich bei der TTR-Messung oberhalb der optimalen 65 %. [Pereira de Sousa 2013] Die Unregelmäßigkeiten bei der Einnahme der VKA können nicht nur eine verringerte Wirksamkeit im verschriebenen Indikationsgebiet zur Folge haben, sondern auch Nebenwirkungen wie z. B. Blutungen begünstigen. Eine suboptimale Einstellung des Zielbereichs ist also in beide Richtungen mit ernsthaften Konsequenzen verbunden.

Resultat: Klinische Unterversorgung

Im klinischen Alltag werden VKA bei Hochrisiko-Patientengruppen trotz Therapieempfehlung und jahrelanger Erfahrung oft nicht eingesetzt. So zeigte eine systematische Übersichtsarbeit zu internationalen Studien eine suboptimale orale Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern im klinischen Alltag trotz Vorliegen eines hohen Schlaganfallrisikos. [Ogilvie 2010] Es wurde gezeigt, dass von Patienten nach Schlaganfall oder TIA, die also einen *CHADS*₂-Score von ≥ 2 aufweisen und als Hochrisiko-Patienten behandlungsbedürftig sind, weniger als 70 % tatsächlich oral antikoaguliert wurden (in 25 von 29 Studien). In der Hälfte der eingeschlossenen Studien (15 von 29) lag die Behandlungshäufigkeit bei weniger als 50 %. [Ogilvie 2010]

Diese Ergebnisse bestätigen auch die Daten einer Erhebung aus dem Universitätskrankenhaus Charité (Berlin) aus den Jahren 2003/2004. [Haeusler 2011] Darin erhielten von 325 Schlaganfallpatienten mit im Vorfeld bekanntem Vorhofflimmern und einer Indikation zur Antikoagulation nur 75 Patienten (23,1 %) eine VKA-Therapie. Wiederum nur 20 (6,2 %) dieser VKA-Patienten befanden sich im INR-Zielbereich. Die Situation hat sich in den letzten Jahren nur unwesentlich verbessert. In der internationalen GARFIELD-Registerstudie erhielten 38 % der Patienten mit einem *CHADS*₂-Score ≥ 2 Punkte keine Antikoagulation. [Kakkar 2013] Im deutschen MOVE-Register erhielt unter den (von Kardiologen

behandelten) Patienten mit einem *CHADS₂*-Score ≥ 2 Punkte jeder sechste Patient keine oder nur eine ungeeignete Therapie. [Bosch 2013]

Im Rahmen der nachhaltigen Behandlung zur Prophylaxe zeigt sich im klinischen Alltag eine ähnliche Situation. Gemäß einer Analyse des schwedischen Schlaganfallregisters nahmen Schlaganfallpatienten zur Sekundärprophylaxe innerhalb der ersten zwei Jahre nach dem Ereignis lediglich 74 % der verschriebenen Antihypertensiva, 56 % der Statine, 64 % der Thrombozytenaggregationshemmer und 45 % des Warfarins ein. [Glader 2010]

Insgesamt handelt es sich bei den VKA um Therapeutika, die ein komplexes, individuelles Patientenmanagement benötigen und aus ärztlicher Sicht regelmäßige INR-Kontrollen sowie auch Schulungen des Patienten über den richtigen Umgang mit dem Medikament erfordern. Für den Patienten bedeutet eine VKA-Therapie eine beträchtliche Einschränkung in Hinblick auf die regelmäßigen Kontrolltermine, auf die Einschränkungen bei den Mahlzeiten, zu beachtende Interaktionen mit anderen Medikamenten sowie die damit einhergehende psychische Belastung. Im Ergebnis ist die Patientencompliance mit VKA suboptimal, und die erreichten klinischen Ergebnisse sind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verbesserungsbedürftig.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen Nachteile und Einschränkungen der VKA-Therapie ergibt sich ein klarer Bedarf für therapeutische Alternativen. Daher wurden Nicht-VKA orale Antikoagulanzen (NOAK) entwickelt, die bestimmte Faktoren der Blutgerinnung direkt inhibieren und gegenüber VKA deutliche Vorteile beispielsweise hinsichtlich der Verträglichkeit, der Sicherheit und der Vereinfachung der Anwendungsmodalitäten aufweisen.

Vorteile der Behandlung mit NOAK gegenüber VKA

Im Jahr 2008 wurden mit Pradaxa[®] (Dabigatran; Zulassung am 18. März 2008) und Xarelto[®] (Rivaroxaban; Zulassung am 30. September 2008) die ersten NOAK zur Thrombose-Prophylaxe nach größeren chirurgischen Eingriffen in Deutschland zugelassen. Seit 2011 (Zulassung am 01.08.2011 für Dabigatran; Zulassung am 09.12.2011 für Rivaroxaban) sind beide Wirkstoffe zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Eliquis[®] (Apixaban) wurde am 19. November 2012 eine Zulassung in diesem Indikationsgebiet erteilt. Die Erstzulassung von Eliquis[®] (Apixaban) in Europa erfolgte im Indikationsgebiet Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen am 18. Mai 2011. Im Jahre 2011 erhielt Lixiana[®] (Edoxaban) eine Zulassung in Japan zur Prophylaxe von VTE-Ereignissen nach großen orthopädischen Eingriffen (Knie-/Hüft-Totalendoprothese und Hüftfraktur; Zulassung April 2011). Seit Januar 2014 besteht in Japan bzw. seit April 2015 in den USA und der Schweiz die Zulassung in den Indikationsgebieten VTE und Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern.

Dabigatran wirkt als direkter Thrombininhibitor [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014], während es sich bei den übrigen drei NOAK – Edoxaban [Daiichi Sankyo Europe

GmbH 2015], Apixaban [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014] und Rivaroxaban [Bayer Pharma AG 2014] – um direkte orale Faktor Xa-Inhibitoren handelt. Die Unterschiede zwischen den NOAK lassen sich aus den jeweiligen Fachinformationen beziehungsweise den pharmakokinetischen Profilen ableiten. In der nachfolgenden Tabelle 3-8 sind der Übersichtlichkeit halber die pharmakokinetischen Kenngrößen der verschiedenen Wirkstoffe dieser Substanzklasse gegenübergestellt.

NOAK weisen gegenüber VKA unter anderem folgende Vorteile auf:

- Reduziertes Blutungsrisiko
- Kein INR-Monitoring erforderlich
- Schneller Wirkungseintritt und kurze Halbwertszeit
- Klare Anweisungen beim Vorgehen zum Absetzen aufgrund eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs

Tabelle 3-8: Pharmakokinetische Kenngrößen der NOAK

Substanz	Edoxaban	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Zielmolekül	Xa	Xa	IIa (Thrombin)	Xa
Bioverfügbarkeit, %	62	50	6,5	80-100
Zeit bis zu maximaler Konzentration (C_{max}), h	1-2	3-4	0,5-2	2-4
Zeit bis Wirkung, h	1-2	k. A.	k. A.	2-4
Halbwertszeit, h	10-14	12	12-14	5-13
Renale Clearance, %	35 ^a 50 ^b	27 ^b	85 ^b	66 ^a
P-gp als Transporter	ja	ja	ja	ja
CYP Metabolismus, %	< 10	25	keiner	32 ^c
Proteinbindung, %	55	87	34-35	92-95
Dosisschema pro Tag	1 x	2 x	2 x	1-2 x ^d
Gerinnungskontrolle	nein	nein	nein	nein
Mahlzeitenabhängigkeit	nein	nein	nein	ja
a: der applizierten Dosis b: der resorbierten Dosis c: Wert entnommen aus dem CHMP assessment report von Xarelto [European Medicines Agency (EMA) 2008] d: Im Indikationsgebiet NVAf wird Rivaroxaban 1 x täglich verabreicht, im Indikationsgebiet VTE wird Rivaroxaban in der Initialphase 2 x täglich verabreicht. C_{max} = maximale Konzentration; CYP = Cytochrom P450; h = Stunde; k. A. = keine Angabe; P-gp = P-Glykoprotein Quellen: [Bayer Pharma AG 2014, Boehringer Ingelheim International GmbH 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]				

Reduziertes Blutungsrisiko

Die Antikoagulation ist stets ein Balanceakt zwischen maximaler Wirksamkeit und minimaler Blutungskomplikation. Daher besteht durch die Behandlung mit Antikoagulanzen ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko, sodass zum Teil schwere Blutungskomplikationen entstehen können. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass mehr als 70 % der Patienten, die in der Notaufnahme aufgrund von intrakraniellen Blutungen, gastrointestinalen Blutungen oder Hämoptysis behandelt wurden, anschließend hospitalisiert wurden. Ein Drittel dieser Hospitalisierungen sind auf Nebenwirkungen von Warfarin zurückzuführen. [Budnitz 2011]

Generell werden intrazerebrale Blutungen und schwere tödlich verlaufende Blutungen unter NOAK seltener beobachtet als unter VKA. [Schneeweiss 2012]

Klare Anweisungen beim Vorgehen zum Absetzen aufgrund eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs

Unter VKA kann bei geplanten chirurgischen Eingriffen oder anderen Interventionen eine *Bridging*-Therapie mit Heparin erforderlich sein, wobei NMH für das *Bridging* nicht zugelassen sind. Gemäß Leitlinie wird dies jedoch explizit empfohlen, weshalb eine intensive Aufklärung durch den behandelnden Arzt beim *Bridging* erforderlich ist. [Camm 2010] Im Falle der NOAK ist durch die relativ kurze Halbwertszeit eine temporäre Unterbrechung der Antikoagulationstherapie bei geplanten Interventionen vergleichsweise problemlos möglich. Eine *Bridging*-Therapie ist in diesem Zeitraum nicht erforderlich. In den Fachinformationen der NOAK finden sich klare Anweisungen hinsichtlich des Vorgehens zum Absetzen aufgrund eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs. [Bayer Pharma AG 2014, Boehringer Ingelheim International GmbH 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Kein INR-Monitoring erforderlich

Während unter einer Behandlung mit VKA ein regelmäßiges INR-Monitoring, zur individuellen Anpassung der VKA-Dosis, erforderlich ist, ist dies unter einer Behandlung mit NOAK nicht der Fall. Dieser Aspekt kann zu einer verbesserten Therapiezufriedenheit der Patienten im Vergleich zu einer Behandlung mit VKA beitragen und führt so zu einer besseren Compliance.

Limitationen der bisher zugelassenen NOAK

Trotz der Therapievorteile der NOAK gegenüber VKA existieren dennoch auch Einschränkungen hinsichtlich der Anwendung der zugelassenen NOAK:

- Unübersichtliches Dosisregime bei verschiedenen Indikationen und Dosisanpassungen
- Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Interaktionen mit Nahrungsmitteln
- Darreichungsform
- Spezifische Gegenmaßnahmen bei Blutungskomplikationen

Unübersichtliches Dossierregime bei verschiedenen Indikationen und Dosisanpassungen

Bei Betrachtung der empfohlenen Dosierungen für die verschiedenen Indikationen der zugelassenen NOAK anhand der entsprechenden Fachinformationen wird deutlich, dass alle NOAK ein relativ komplexes sowie auch unterschiedliches Dosisregime aufweisen. Dies kann zu Unklarheiten und Verwirrungen bei den jeweils zu verabreichenden Dosierungen führen, sodass gegebenenfalls Fehldosierungen die Folge sind. Verstärkt wird dies zudem durch erforderliche Dosisanpassungen, die bei bestimmten Patientengruppen je nach Substanz und Indikation notwendig sind.

Der Übersichtlichkeit halber sind die Dosisregime und erforderlichen Dosisanpassungen für die einzelnen NOAK in den Indikationen Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem VHF und Behandlung und Prophylaxe rezidivierender TVT und LE in der nachfolgenden Tabelle 3-9 gegenübergestellt.

Potentiell erforderliche Dosisanpassungen bei Patientengruppen mit geringem Körpergewicht wurden bei Apixaban und Rivaroxaban nur in Pharmakokinetikstudien und die Komedikation mit P-gp-Inhibitoren nur mittels Simulationen untersucht. Die Anwendung von Dabigatran ist bei einer CrCl < 30 ml/min kontraindiziert. Rivaroxaban soll bei Patienten mit einer CrCl von 15-29 ml/min mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min wird die Anwendung von Rivaroxaban nicht empfohlen. Unter Behandlung mit Apixaban sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl 15-29 ml/min) die niedrigere Dosis von zweimal täglich 2,5 mg erhalten. Für dialysepflichtige Patienten oder Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor, weshalb Apixaban in diesem Patientenkollektiv nicht empfohlen wird. [Bayer Pharma AG 2014, Boehringer Ingelheim International GmbH 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-9: Übersicht zu den unterschiedlich empfohlenen Dosierungen und erforderlichen Dosisanpassungen der einzelnen NOAK

	Edoxaban^a	Apixaban^b	Dabigatran^c	Rivaroxaban^d								
Empfohlene Dosierung	<p>Indikation NVAF: Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich. Bei NVAF-Patienten sollte die Therapie mit Edoxaban langfristig fortgesetzt werden.</p>	<p>Indikation NVAF: Die empfohlene Dosis Eliquis ist 5 mg, zweimal täglich eingenommen.</p>	<p>Indikation NVAF: Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte langfristig erfolgen.</p>	<p>Indikation NVAF: Die empfohlene Dosis ist 20 mg einmal täglich, was auch der empfohlenen Maximaldosis entspricht. Die Therapie mit Xarelto sollte über längere Zeit hinweg fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Nutzen der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien überwiegt das Risiko einer Blutung (siehe Abschnitt 4.4).</p>								
	<p>Indikation TVT/LE: Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage ist die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1). Edoxaban und das initial angewendete parenterale Antikoagulans sollen nicht gleichzeitig gegeben werden. Die Therapiedauer zur Behandlung der TVT und LE (venöse Thromboembolien, VTE) bzw. zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden.</p>	<p>Indikation TVT/LE: Die empfohlene orale Dosis von Eliquis zur Behandlung einer akuten TVT und zur Behandlung von LE beträgt initial 2 × täglich 10 mg, über einen Zeitraum von 7 Tagen gefolgt von 2 × täglich 5 mg. Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden. Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>	<p>Indikation TVT/LE: Die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa ist 300 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 150 mg zweimal täglich im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans. Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abschätzung des Therapienutzens gegenüber dem Blutungsrisiko individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>	<p>Indikation TVT/LE: Die empfohlene Dosis zur Initialbehandlung von akuten TVT oder LE ist 15 mg zweimal täglich innerhalb der ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich für die Weiterbehandlung sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE, wie in der folgenden Tabelle aufgeführt.</p> <table border="1" data-bbox="1624 970 1948 1129"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosierungsplan</th> <th>Maximale Tagesdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tag 1–21</td> <td>15 mg zweimal täglich</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>ab Tag 22</td> <td>20 mg einmal täglich</td> <td>20 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung hinsichtlich des Blutungsrisikos (siehe Abschnitt 4.4) individualisiert werden.</p>		Dosierungsplan	Maximale Tagesdosis	Tag 1–21	15 mg zweimal täglich	30 mg	ab Tag 22	20 mg einmal täglich
	Dosierungsplan	Maximale Tagesdosis										
Tag 1–21	15 mg zweimal täglich	30 mg										
ab Tag 22	20 mg einmal täglich	20 mg										

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Edoxaban^a	Apixaban^b	Dabigatran^c	Rivaroxaban^d
Dosisanpassung	<p>Indikation NVAF und TVT/LE: Zur Behandlung von NVAF und VTE beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich, wenn bei den behandelten Patienten ein oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 15 - 50 ml/min) • Geringes Körpergewicht ≤ 60 kg • Gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporin, - Dronedaron, - Erythromycin oder - Ketoconazol. 	<p>Indikation NVAF: Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens 2 der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 80 Jahre, • Körpergewicht ≤ 60 kg oder • Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 Micromol/l) <p>ist die empfohlene Dosis von Eliquis 2,5 mg, zweimal täglich.</p> <p>Die Behandlung sollte dauerhaft erfolgen.</p>	<p>Indikation NVAF und TVT/LE: Für die folgenden Patientengruppen beträgt die empfohlene Tagesdosis von Pradaxa 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 80 Jahre • Patienten, die gleichzeitig Verapamil erhalten <p>Für die folgenden Gruppen sollte eine Pradaxa-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten zwischen 75 und 80 Jahren • Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion • Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux • Sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko 	<p>Indikation NVAF: Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) werden die folgenden Dosierungen empfohlen:</p> <p>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern beträgt die empfohlene Dosis 15 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).</p>
		<p>Indikation TVT/LE: Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 – 29 ml/min) gelten die folgenden Empfehlungen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2):</p>	<p>Indikation TVT/LE: Für TVT/LE basiert die Empfehlung für die Anwendung von Pradaxa 220 mg, eingenommen als 1 Kapsel zu 110 mg zweimal täglich, auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen und wurde nicht für diese klinische Situation untersucht.</p>	<p>Indikation TVT/LE: Eine Dosisreduktion von 20 mg einmal täglich auf 15 mg einmal täglich sollte dann in Erwägung gezogen werden, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LE. Die Empfehlung zur Anwendung von 15 mg basiert auf einer PK-Modellierung und wurde nicht in klinischen Studien getestet (siehe</p>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Edoxaban^a	Apixaban^b	Dabigatran^c	Rivaroxaban^d
		für die Behandlung von TVT, die Behandlung von LE sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt) sollte Apixaban nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.		Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
a: [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] b: [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014] c: [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014] d: [Bayer Pharma AG 2014]				

Interaktionen mit anderen Medikamenten

Interaktionen mit P-gp-Inhibitoren und CYP3A4-Inhibitoren

NOAK sind Substrate des P-gp-Transporters. Daher kann es zu Wechselwirkungen zwischen NOAK und anderen Medikamenten kommen, die ebenfalls mit dem P-gp-Transporter interagieren. Weiterhin kann es durch Metabolisierung über das CYP-System zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren kommen. Dies kann zu einer Veränderung der Wirkung von NOAK führen und zu Einschränkungen in der Anwendung der NOAK, wobei sich diese zwischen den verschiedenen NOAK gemäß den Angaben in der Fachinformation unterscheiden.

Bei Dabigatran ist gemäß Fachinformation die gleichzeitige systemische Anwendung der starken P-gp-Inhibitoren Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron kontraindiziert. Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Einnahme von Tacrolimus. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]

In der Fachinformation von Apixaban finden sich die Empfehlungen: *„Die Anwendung von Eliquis wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), erhalten. Diese Arzneimittel können die Apixaban-Exposition in Anwesenheit von zusätzlichen Faktoren, die die Apixaban-Exposition erhöhen (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung) um das 2-Fache oder stärker erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).“* [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

Auch in der Fachinformation von Rivaroxaban wird die Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten, nicht empfohlen. *„Diese Wirkstoffe sind starke Inhibitoren sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp und können daher die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem klinisch relevanten Ausmaß erhöhen (im Mittel 2,6fach), was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.“* [Bayer Pharma AG 2014]

Interaktionen mit P-gp-Induktoren und CYP3A4-Induktoren

Durch die gleichzeitige Anwendung von starken P-gp- und CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) zusammen mit Apixaban kann es zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50 % kommen. *„In einer klinischen Studie mit Patienten mit Vorhofflimmern wurden eine verringerte Wirksamkeit und ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die Apixaban gleichzeitig mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhielten, im Vergleich zu Patienten, die nur Apixaban erhielten, beobachtet.“* Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe von starken P-gp- und CYP3A4-Induktoren bei Patienten mit nicht valvulärem VHF und in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE mit Vorsicht erfolgen. Bei der Behandlung von TVT und LE sollte diese Kombination nicht eingesetzt werden. [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

„Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban mit dem starken CYP3A4 Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des mittleren AUC Wertes von Rivaroxaban um ca. 50 % und damit zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Rivaroxaban und anderen starken CYP3A4 Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann ebenfalls die Plasmakonzentration von Rivaroxaban senken. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4 Induktoren vermieden werden, es sei denn, der Patient wird engmaschig auf Zeichen und Symptome einer Thrombose überwacht.“ [Bayer Pharma AG 2014]

Bei Dabigatran ist gemäß den Angaben in der Fachinformation die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin) zu vermeiden. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]

Interaktionen mit Nahrungsmitteln

Im Gegensatz zu den anderen NOAK, ist die Einnahme von Rivaroxaban mahlzeitenabhängig. Während die Einnahme von Nahrung die AUC oder C_{max} von Rivaroxaban in den Dosierungen 2,5 mg und 10 mg nicht beeinflusst, wurde für die 20 mg-Tablette im Nüchternzustand eine orale Bioverfügbarkeit von 66 % beobachtet. Dies ist auf eine eingeschränkte Resorption bei höheren Dosen zurückzuführen. „Bei Einnahme von Xarelto 20 mg-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit wurde ein Anstieg der mittleren AUC von 39 % im Vergleich zu einer Tabletteneinnahme im Nüchternzustand beobachtet, was auf eine fast vollständige Resorption und eine hohe orale Bioverfügbarkeit hinweist. Xarelto 15 mg und 20 mg müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.“ [Bayer Pharma AG 2014]

Darreichungsform

Dabigatran wird gemäß Fachinformation in Form von Hartkapseln eingenommen, die mit Pellets gefüllt sind. Diese Hartkapseln müssen im Ganzen mit der Schutzhülle eingenommen werden. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014] Die übrigen NOAK werden in Form von Filmtabletten verabreicht. [Bayer Pharma AG 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Derzeit verfügbare Gegenmaßnahmen bei Blutungskomplikationen

Innerhalb der NOAK sind die Halbwertszeiten mit 5-14 Stunden relativ kurz, sodass eine Antagonisierung als aktive Gegenmaßnahme im Vergleich zu den langwirksamen VKA seltener erforderlich ist. Eine adäquate Intensivbehandlung (mechanische Blutstillung) und das sofortige, vorübergehende Absetzen aller Antikoagulanzen stellen die Basistherapie bei ernstesten Blutungskomplikationen unter NOAK-Therapie dar. [Suryanarayan 2014] Eine derzeit verfügbare Gegenmaßnahme bei Dabigatran – aber nicht bei den übrigen NOAK – ist die Hämodialyse, welche etwa 50-60 % des zirkulierenden Arzneimittels entfernt. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014] In der Fachinformation von Rivaroxaban wird darauf hingewiesen, dass bei einer nicht kontrollierbaren Blutung ein Prokoagulant wie beispielsweise ein Prothrombin-Komplex (PPSB), ein aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat oder ein rekombinanter Faktor VIIa in Betracht gezogen werden könnten. Ähnliche Maßnahmen werden auch in der Fachinformation von Dabigatran beschrieben. Bei

Patienten, die mit Apixaban behandelt werden, wird bei lebensbedrohlichen Blutungen auf die Verabreichung von rekombinantem Faktor VIIa hingewiesen. Jedoch liegen bezüglich deren Anwendung bei allen drei NOAK keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen vor. [Suryanarayan 2014] Hochspezifische Gegenmittel für die direkten Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung bzw. Zulassung. Derzeit befindet sich Idarucizumab als monoklonaler Antikörper gegen Dabigatran im beschleunigten Zulassungsverfahren in Europa, Kanada und den USA.

Vorteile der Behandlung mit Edoxaban gegenüber anderen oralen Antikoagulanzen

Die genannten Vorteile der allgemeinen Wirkmechanismen der NOAK im Vergleich zu VKA treffen auch auf Edoxaban zu. Im Hinblick auf die aufgeführten Limitationen der bisher verfügbaren NOAK bietet die Behandlung mit Edoxaban jedoch diverse Vorteile:

- Gleichbleibende Wirksamkeit mit höherer Sicherheit im Vergleich zu VKA
- Einfaches Dosisregime über alle Indikationen hinweg
- Keine klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten
- Keine bekannten Interaktionen mit Nahrungsmitteln
- Spezifische Gegenmaßnahmen bei Blutungskomplikationen
- Besonderheiten der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48

Gleichbleibende Wirksamkeit mit höherer Sicherheit im Vergleich zu VKA

Edoxaban weist bei gleichbleibender Wirksamkeit eine höhere Sicherheit, insbesondere hinsichtlich des niedrigeren Blutungsrisikos, gegenüber VKA auf.

Erwiesene Wirksamkeit

Edoxaban hat sich im Vergleich zum gut eingestellten Warfarin-Arm als wirksam erwiesen. Bei einem breiten Patientenspektrum mit nicht valvulärem VHF bei der Prävention von Schlaganfällen und der Reduktion von systemischen Embolien zeigte es sich als gleichermaßen wirksam:

- Die jährliche Schlaganfallrate/Rate systemischer embolischer Ereignisse bei Edoxaban lag bei 1,18 % vs. 1,50 % bei Warfarin (HR = 0,79, 97,5 %-KI; [0,63; 0,99], $p < 0,001$ für die Nicht-Unterlegenheit).
- Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle war um 46 % im Vergleich zu Warfarin reduziert (HR = 0,54, 95 %-KI [0,38; 0,77], $p < 0,001$).

- Hinsichtlich der Reduktion ischämischer Schlaganfälle war Edoxaban vergleichbar effektiv wie Warfarin (1,25 % bei Edoxaban und bei Warfarin, HR = 1,00, 95 % KI [0,83; 1,19], p = 0,97). [Giugliano 2013]

Niedrigeres Blutungsrisiko

Generell kann es zu Blutungskomplikationen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos durch Antikoagulanzen kommen. In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurde gezeigt, dass Edoxaban das Risiko für größere Blutungen um 19 % gegenüber Warfarin senkt. Bei größeren Blutungen bestimmter Lokalisationen, wie intrakraniellen größeren Blutungen und größeren nicht gastrointestinalen Blutungen, zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion um 47 % bzw. 37 % für das Auftreten entsprechender Blutungsereignisse durch eine Therapie mit Edoxaban gegenüber einer Therapie mit Warfarin. Eine Verminderung der Blutungsneigung durch Edoxaban gegenüber Warfarin konnte auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen nachgewiesen werden. Hier zeigte sich für Edoxaban eine Risikoreduktion des Auftretens einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung um 11 % gegenüber Warfarin. Auch das Risiko für das Auftreten einer größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung wurde um 13 % gegenüber Warfarin vermindert (siehe Modul 4 A).

Einheitliches Dosisregime über alle Indikationen hinweg

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht valvulärem VHF, zur Behandlung von TVT, zur Behandlung von LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE. Bei eindeutig definierten Kriterien, durch die die Plasmakonzentration von Edoxaban erhöht sein kann, wird Edoxaban einmal täglich in einer reduzierten Dosis von 30 mg eingesetzt. Diese patientenspezifischen Faktoren zur Dosisreduktion sind:

- mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15-50 ml/min)
- geringes Körpergewicht (≤ 60 kg)
- begleitende Gabe starker P-gp-Inhibitoren (wie Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol)

Für Edoxaban wurden die Kriterien für die Dosisreduktion in entsprechenden Behandlungsarmen bei einer sehr großen Zahl von Patienten in der klinischen Phase-III-Studie untersucht und umfassend belegt. Bei älteren Menschen ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Dies wurde im Rahmen der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 untersucht.

Das Medikationsschema der NOAK spielt für die Therapietreue eine wichtige Rolle. In einem systematischen Review von 76 Studien mit elektronischem Monitoring der Compliance war die Zahl der täglichen Dosen reziprok mit der Compliance assoziiert. [Claxton 2001] Eine weitere Meta-Analyse bestätigte, dass eine Reduzierung der Medikation von zweimal auf einmal täglich sowohl die Adhärenz als auch die Compliance statistisch signifikant erhöhten. [Srivastava 2013]

Im Gegensatz zu den übrigen NOAK bietet Edoxaban im Zusammenhang mit der Anwendungshäufigkeit den Vorteil, dass die Dosierung und Dosisanpassung über alle zugelassenen Indikationen hinweg gleich bleibt, denn Edoxaban wird in einer fixen Dosis (60 mg) und einmal täglich oral verabreicht. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Die einmal tägliche Behandlung für Edoxaban ist anhand einer umfassenden Dosisfindungsstudie an Patienten mit nicht valvulärem VHF wissenschaftlich untersucht und bestätigt. [Weitz 2010] Aufgrund dieses simplen Einnahmenmodus - einmal täglich als fixe orale Dosis (siehe auch Tabelle 3-9) - wird Medikationsfehlern vorgebeugt und die Compliance der Patienten erhöht. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Ein systematischer Review von 29 kardiovaskulären Studien zeigte, dass bei einer zweimal täglichen Einnahme im Vergleich zu einer einmal täglichen Einnahme die Adhärenz um 6,9 % niedriger in Bezug auf die Einnahme, 14,0 % niedriger in Bezug auf das Dosierungsschema und 22,9 % niedriger in Bezug auf den Einnahmezeitpunkt lag. [Coleman 2012]

In einer aktuellen Analyse einer amerikanischen Datenbank mit mehr als 10.000 Patienten mit nicht valvulärem VHF hatten Patienten mit einmal täglicher Medikation eine um 26 % höhere Wahrscheinlichkeit (*Odds Ratio* [OR]) für Adhärenz als diejenigen mit einer zweimal täglich eingenommenen Medikation. [Laliberte 2012]

Keine klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten

Wie alle NOAK ist auch Edoxaban ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Wie oben beschrieben, interagieren die derzeit zugelassenen NOAK mit verschiedenen P-gp-Inhibitoren und P-gp-Induktoren. Gemäß der SmPC von Edoxaban kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Edoxaban mit anderen Arzneimitteln, die auf den P-gp-Transporter wirken, ebenfalls zu Wechselwirkungen kommen, die zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen führen können. Dies wurde in den Zulassungsstudien ENGAGE AF-TIMI 48 und HOKUSAI-VTE mit 8.292 und 21.105 Patienten untersucht und führte zu keiner Anwendungseinschränkung. Zur Komedikation von Edoxaban mit P-gp-Inhibitoren gibt es in der SmPC klare Anleitungen zur Dosierung: Bei gleichzeitiger Anwendung von Edoxaban mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol muss die Edoxaban-Dosis auf 30 mg einmal täglich reduziert werden. Im Gegensatz dazu kann bei gleichzeitiger Anwendung von Edoxaban mit Chinidin, Verapamil oder Amiodaron die vollständige Edoxaban-Dosis verabreicht werden. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Edoxaban wird nur zu einem sehr geringen Anteil (< 10%) durch CYP3A4/5 metabolisiert. Daher sind keine Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren, -Induktoren oder -Substraten zu erwarten, 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 Sicherheit der Patienten. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Im Gegensatz dazu führt die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren in Kombination mit Apixaban und Rivaroxaban zu erhöhten Plasmakonzentrationen der NOAK, was wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sein kann. Die parallele Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann in Kombination mit Rivaroxaban zu einer Wirkungsabschwächung führen. Somit ist hier eine sorgfältige klinische Überwachung erforderlich.

Keine bekannten Interaktionen mit Nahrungsmitteln

Gemäß der SmPC kann die Einnahme von Edoxaban unabhängig von Mahlzeiten erfolgen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Der Einfluss von Nahrung war im Rahmen einer klinischen Studie nur gering und klinisch nicht relevant. [Mendell 2011]

Derzeit verfügbare Gegenmaßnahmen bei Blutungskomplikationen

Im Fall lebensbedrohlicher Blutungen, die nicht durch Maßnahmen wie Transfusion oder Hämostase kontrolliert werden können, besteht bei mit Edoxaban behandelten Patienten die Möglichkeit, ein PPSB (50 IE/kg) zu verabreichen. Durch diese Maßnahme kann die Wirkung von Edoxaban 30 Minuten nach Ende der Infusion aufgehoben werden. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Dies wurde für Edoxaban im Rahmen einer Studie untersucht. [Zahir 2015] Ähnliche Angaben, allerdings ohne spezifische Dosierungsempfehlung finden sich auch in den Fachinformationen von Apixaban und Rivaroxaban. [Bayer Pharma AG 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014] Jedoch handelt es sich hierbei nur um Hinweise ohne bisher ausreichende klinische Erfahrungen.

Besonderheiten der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48

Generell zeigen Studien zum Vergleich der NOAK mit VKA relevante Qualitätsunterschiede. Aus klinischer Perspektive lassen sich insbesondere folgende Punkte der Edoxaban-Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 hervorheben:

- Die mit Edoxaban durchgeführte Studie ENGAGE AF-TIMI 48 [Giugliano 2013] weist eine deutlich größere Population (N = 21.105 Patienten) auf als die vergleichbaren Studien zu Apixaban (ARISTOTLE: N = 18.201 Patienten, [Granger 2011]) und Dabigatran (RE-LY: N = 18.113 Patienten, [Connolly 2009]) sowie Rivaroxaban (ROCKET-AF: N = 14.264 Patienten, [Patel 2011]).
- Der mediane Nachbeobachtungszeitraum war für Edoxaban mit 2,8 Jahren deutlich länger als für die übrigen NOAK: Apixaban 1,8 Jahre; Dabigatran 2,0 Jahre; Rivaroxaban 1,9 Jahre. [Connolly 2009, Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]
- Das mittlere Schlaganfallrisiko war in der Studie zu Edoxaban mit einem mittleren CHADS₂-Score von 2,8 höher als in den Studien zu Apixaban (2,1) und Dabigatran (2,1). Der mittlere CHADS₂-Score lag in der Studie zu Rivaroxaban bei 3,5. [Connolly 2009, Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]

- Die VKA-Vergleichspopulation war in der Studie zu Edoxaban mit einer medianen Zeit im therapeutischen Bereich (TTR, engl. Time in Therapeutic Range) von 68,4 % besser eingestellt als in den Studien zu Rivaroxaban (58 %) und Apixaban (66 %). Die Patienten der Warfarin-Gruppe in der Studie zu Dabigatran waren im Durchschnitt zu 64 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Sind die Patienten im Vergleichsarm stabil auf eine INR im TTR eingestellt, so ist es objektiv schwieriger, für positive Studienresultate (z. B. primärer Wirksamkeitsparameter) eine statistische Signifikanz zu erreichen. Aufgrund der augenscheinlich guten TTR-Einstellung in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie sind statistisch signifikante Wirksamkeits- und Verträglichkeitsresultate der ENGAGE AF-TIMI 48 mit Edoxaban besonders positiv zu werten. [Connolly 2009, Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]
- Die ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wies eine hohe Durchführungsqualität auf: Lediglich ein Patient ging im Zuge der Nachbeobachtung verloren (*Lost-to-Follow-up*). [Giugliano 2013]
- In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie war das Risikoprofil der Patienten durch den konsequent eingehaltenen Stratifizierungsplan (CHADS₂-Score 2-3 vs CHADS₂-Score 4-6 / Notwendigkeit zur Dosisreduktion) in allen Behandlungsarmen gleich verteilt. [Giugliano 2013] Eine Dosisanpassung war auch nach der Randomisierungsphase möglich.
- In ENGAGE AF-TIMI 48 wurde ein breites Spektrum an Patienten eingeschlossen, wie beispielsweise:
 - ältere Patienten (40 % \geq 75 Jahre)
 - Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko (53 % mit CHADS₂-Score \geq 3)
 - viele Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen [Giugliano 2013]

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Beschluss vom 20.06.2013 über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie gibt der G-BA im Beschluss für Apixaban die Anzahl von ca. 926.000 bis 1.093.000 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation an. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Edoxaban ist zugelassen zur „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese“. Insofern sind Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und damit die Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Edoxaban identisch mit den Patientenpopulationen innerhalb der Anwendungsgebiete von Apixaban.

Da sich die Datenlage zwischenzeitlich nicht geändert hat, geht Daiichi Sankyo davon aus, dass die vom G-BA in seinem Beschluss zu Apixaban veröffentlichte Zahl nach wie vor Gültigkeit hat. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Demnach wird eine Anzahl von ca. 926.000 bis 1.093.000 gesetzlich krankenversicherten Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Dossier zu Edoxaban zu Grunde gelegt.

In dem im Jahr 2012 eingereichten Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Apixaban werden ferner weitergehende Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gemacht. In der Dossier-Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] weist dieses hinsichtlich der Angaben und Ableitungen des pharmazeutischen Unternehmers auf einige Mängel hin und führt Wilke *et al.* 2013 als weitere wichtige Quelle auf. [Wilke 2013] Wilke *et al.* schätzen eine VHF-Prävalenz von 1.793.277 Patienten für das Jahr 2009 basierend auf den Zahlen aus zwei Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Bezogen auf die Patientenpopulation des in diesem Dossiermodul dargestellten Anwendungsgebiets kommen Wilke *et al.* auf 984.066 – 1.161.121 Patienten.

Tabelle 10: Herleitung der Patientenpopulation unter Einbeziehung der Daten zur Prävalenz und Inzidenz entnommen aus [Wilke 2013]

Population	Anzahl Patienten Untergrenze	Anzahl Patienten Obergrenze	Quellen nach Apixaban-Dossier Modul 3B
GKV-Patienten mit VHF [Wilke 2013]	1.793.277		
davon GKV-Patienten mit NVAF (89,1%)	1.597.810		[Nabauer 2009]
davon GKV-Patienten mit NVAF und Bedarf an Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Prophylaxebedarf) (80,75%)	1.290.232		[Kirchhof 2011, Meinertz 2011]
davon GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf, die kein Nierenversagen/Dialyse oder keine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen (99,44%)	1.283.007		[Bonnemeier 2011, Meinertz 2011, Wilke 2012]
davon GKV-Patienten mit NVAF und Prophylaxebedarf sowie ohne Nierenversagen/Dialyse oder ohne schwere Leberfunktionsstörung, die für eine VKA-Therapie geeignet sind: GKV-Patienten in der Zielpopulation (76,7 – 90,5%)	984.066	1.161.121	[McBride 2007, Meinertz 2011, Nabauer 2009]

Da im Rahmen einer Freihandresearch keine anderen, neueren oder aussagekräftigeren Datenquellen identifiziert wurden, ließen sich keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Prävalenz und Inzidenz des nicht valvulären Vorhofflimmerns gewinnen. Da die Patientenpopulation im G-BA-Beschluss unter Kenntnisnahme der Wilke-Publikation gefällt worden ist und seitdem keine neuen Erkenntnisse vorliegen, ist davon auszugehen, dass die vom G-BA genannte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation weiterhin Bestand hat. Deshalb sieht Daiichi Sankyo an dieser Stelle von einer detaillierten Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland sowie einer sich daraus ergebenden Herleitung der Anzahl GKV-Versicherter in der Zielpopulation ab.

Dementsprechend ist festzuhalten, dass eine Anzahl von ca. 926.000 bis 1.093.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation als Grundlage für die nachfolgenden Berechnungen im vorliegenden Dossier herangezogen wird.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Allgemeinen wird von einer Zunahme der Prävalenz und Inzidenz des Vorhofflimmerns weltweit [Chugh 2014], wie auch für Deutschland ausgegangen. [Wilke 2013] Gründe sind der demographische Wandel und die überproportionale Zunahme der Inzidenz des Vorhofflimmerns mit zunehmendem Alter. Eine jährliche Steigerungsrate von 2 % für die Zunahme der GKV-Patienten mit einem nicht valvulären Vorhofflimmern in der Zielpopulation wurde in der Dossierbewertung für Apixaban durch das IQWiG akzeptiert. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

Basierend auf der aktuell geschätzten Zielpopulation von 926.000-1.093.000 Patienten (zur Erläuterung siehe oben) ergibt sich für die Entwicklung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren folgendes Bild:

Tabelle 3-11: Geschätzte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2015 bis 2020:

Jahr	GKV-Patienten in der Zielpopulation
2015	926.000-1.093.000
2016	944.520-1.114.860
2017	963.410-1.137.157
2018	982.679-1.159.900
2019	1.002.332-1.183.098
2020	1.022.379-1.206.760

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Edoxaban [Lixiana [®]])	1.064.368-1.256.322	926.000-1.093.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aufgrund der gleichen Anwendungsgebiete von Apixaban und Edoxaban ist auch die Anzahl an GKV-Patienten in den Zielpopulationen identisch. Bei der Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich Daiichi Sankyo deshalb auf die Angaben im Beschluss des G-BA vom 20.06.2013 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Gemäß den aktuellen Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit sind rund 87 % der Bevölkerung in Deutschland in der GKV versichert (Stand März 2015; Anzahl GKV-Versicherter in Dtl. n = 69.861.000). [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2015] Basierend auf der Anzahl von 926.000-1.093.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich daraus eine Anzahl von 1.064.368-1.256.322 Patienten insgesamt in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-12).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Edoxaban [Lixiana®])	Erwachsene 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	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	926.000-1.093.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, ergibt sich für Edoxaban eine Zielpopulation von ca. 926.000 bis 1.093.000 GKV-versicherten Patienten. Als Quelle hierfür wurden die Angaben im Beschluss des G-BA vom 20.06.2013 über die Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a]

Die Therapie erwachsener Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mindestens einem weiteren Risikofaktor mit Edoxaban zeigt in der Zulassungsstudie

ENGAGE AF-TIMI 48 einen Hinweis auf einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

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, wobei 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 war. Das Risiko für eine intrakranielle Blutung war für Patienten unter Edoxaban sogar um 47 % reduziert. 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. Während die Auswertungen für die Patienten mit einer glomerulären Hyperfiltration darauf hindeuten, dass diese nicht mehr von einer Behandlung mit Edoxaban profitieren, kann bezüglich der weiteren Subgruppenmerkmale von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen werden.

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität;
- ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich hämorrhagischer Schlaganfälle;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich des Kombinationsendpunkts "Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich des Kombinationsendpunkts "Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE);

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich intrakranieller größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer nicht gastrointestinaler Blutungen bei vergleichbaren Ereignisraten für größere gastrointestinale Blutungen in den Behandlungsarmen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer nicht gastrointestinaler Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse;
- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin, der aus dem positiven Nutzen-Risiko-Profil „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ resultiert.

Demgegenüber steht

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

Diese machen jedoch 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 aller Effekte ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2).

Daraus resultiert, wie in Tabelle 3-11 und im Beschluss vom G-BA vom 01.08.2013 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban dargestellt, eine Spanne von 926.000-1.093.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für welche ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) sowie zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) basieren auf den aktuellen Leitlinien in diesem Indikationsgebiet und auf Fachpublikationen. Zudem wurden auch die Nutzenbewertung des IQWiG zu Apixaban und der Beschluss des G-BA vom 20.06.2013 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban berücksichtigt.

Zur Überprüfung der Aktualität der Studienlage seit Erscheinen der Nutzenbewertung sowie des Beschlusses zu Apixaban und Beurteilung, ob gegebenenfalls neuere Literatur verfügbar ist, wurde zusätzlich eine zielorientierte Freihandsuche durchgeführt und in firmeninternen Quellen recherchiert. Es wurden dabei wie oben dargestellt keine weiteren Quellen identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Adams, H. P., Jr., Brott, T. G., Furlan, A. J., Gomez, C. R., Grotta, J. et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94(5): 1167-1174.
2. Bayer Pharma AG. Xarelto® 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.03.2015]. 2014.
3. Beinema, M., Brouwers, J. R., Schalekamp, T., Wilffert, B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb. Haemost.* 2008; 100(6): 1052-1057.
4. Beyth, R. J., Quinn, L. M., Landefeld, C. S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.* 1998; 105(2): 91-99.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® 110 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
6. Boggon, R., Lip, G. Y., Gallagher, A. M., van Staa, T. P. Resource utilization and outcomes in patients with atrial fibrillation: a case control study. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2012; 10(4): 249-259.
7. Bonnemeier, H., Bosch, R. F., Kohlhaussen, A., Rosin, L., Willich, S. N. et al. Presentation of atrial fibrillation and its management by cardiologists in the ambulatory and hospital setting: MOVE cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27(5): 995-1003.
8. Bosch, R. F., Kirch, W., Theuer, J. D., Pittrow, D., Kohlhaussen, A. et al. Atrial fibrillation management, outcomes and predictors of stable disease in daily practice: prospective non-interventional study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167(3): 750-756.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Coumadin® 5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
10. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.

11. Bruins Slot, K. M., Berge, E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 8: Cd008980.
12. Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., Shehab, N., Richards, C. L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N. Engl. J. Med. 2011; 365(21): 2002-2012.
13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF15Bund [online]. Stand: März 2015. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf. 2015.
14. Cadenbach, A. Tachyarrhythmien. In: Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M., editor. Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag. 2012: 2015-2039.
15. 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). Eur. Heart J. 2010; 31(19): 2369-2429.
16. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D. 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 (inklusive Corrigendum). Eur. Heart J. 2012; 33(21): 2719-2747.
17. Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014; 129(8): 837-847.
18. Claxton, A. J., Cramer, J., Pierce, C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin. Ther. 2001; 23(8): 1296-1310.
19. Coleman, C. I., Roberts, M. S., Sobieraj, D. M., Lee, S., Alam, T. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28(5): 669-680.
20. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361(12): 1139-1151.
21. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Wissen schützt bei Vorhofflimmern (Office Poster) vom 26.01.2015. 2015.
22. 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.

23. De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(6): 1087-1107.
24. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). AWMF-Register Nr. 030/133 S3-Leitlinie - Teil 1 (Langversion) Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. [online]. Stand: 31.01.2015. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-1331_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf. 2015.
25. Eijgenraam, P., ten Cate, H., Ten Cate-Hoek, A. Safety and efficacy of bridging with low molecular weight heparins: a systematic review and partial meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(22): 4014-4023.
26. 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.
27. Frost, L., Engholm, G., Johnsen, S., Moller, H., Henneberg, E. W. et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(2): 272-276.
28. Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(7): e257-e354.
29. Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864-2870.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Vom 20. Juni 2013 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf. 2013.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V -Apixaban (neues Anwendungsgebiet) Vom 19. Februar 2015 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3116/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_TrG.pdf [Zugriff: 17.03.2015]. 2015a.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Vom 19. Februar 2015 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126.pdf [Zugriff: 17.03.2015]. 2015b.

33. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(22): 2093-2104.

34. Glader, E. L., Sjolander, M., Eriksson, M., Lundberg, M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41(2): 397-401.

35. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D. et al. Executive Summary: Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): 399-410.

36. Gonzalez-Perez, A., Gaist, D., Wallander, M. A., McFeat, G., Garcia-Rodriguez, L. A. Mortality after hemorrhagic stroke: data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology* 2013; 81(6): 559-65.

37. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11): 981-992.

38. Greinacher, A., Weber, A. Therapie mit Antikoagulanzen, Thrombozytenfunktionshemmern und Thrombolytika. In: Lemmer, B., Brune, K., Palm, D., Fülgraff, G., editor.: *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. 14th edition. Springer Berlin Heidelberg. 2010: 105-120.

39. Haeusler, K. G., Konieczny, M., Endres, M., Villringer, A., Heuschmann, P. U. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int. J. Stroke* 2011; 7(7): 544-550.

40. Hart, R. G., Boop, B. S., Anderson, D. C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26(8): 1471-1477.

41. Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146(12): 857-867.

42. 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.
43. Holbrook, A. M., Pereira, J. A., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J. D. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch. Intern. Med. 2005; 165(10): 1095-1106.
44. Holmes, M. V., Hunt, B. J., Shearer, M. J. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. Blood Rev. 2012; 26(1): 1-14.
45. Hylek, E. M., Evans-Molina, C., Shea, C., Henault, L. E., Regan, S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115(21): 2689-2696.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 157 Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag A12-20 Version 1.0 Stand: 27.03.2013 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff: 10.11.2014]. 2013.
47. Israel, C. W., Gronefeld, G., Ehrlich, J. R., Li, Y. G., Hohnloser, S. H. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43(1): 47-52.
48. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64(21): e1-e76.
49. Kakkar, A. K., Mueller, I., Bassand, J.-P., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z. et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. PLoS One 2013; 8(5): e63479.
50. Kannel, W. B., Benjamin, E. J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med. Clin. North Am. 2008; 92(1): 17-40.
51. Katsnelson, M., Sacco, R. L., Moscucci, M. Progress for stroke prevention with atrial fibrillation: emergence of alternative oral anticoagulants. Circulation 2012; 125(12): 1577-1583.
52. Kirchhof, P., Goette, A., Gulba, D., Hindricks, G., Hohnloser, S. H. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. Der Kardiologe 2012; 6(1): 12-27.
53. Kirchhof, P., Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Lewalter, T. et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. Thromb. Haemost. 2011; 105(6): 1010-23.

54. Laliberte, F., Nelson, W. W., Lefebvre, P., Schein, J. R., Rondeau-Leclaire, J. et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv. Ther.* 2012; 29(8): 675-690.
55. Lehto, M., Snapinn, S., Dickstein, K., Swedberg, K., Nieminen, M. S. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur. Heart J.* 2005; 26(4): 350-356.
56. Lip, G. Y., Lim, H. S. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2007; 6(11): 981-93.
57. McBride, D., Bruggenjürgen, B., Roll, S., Willich, S. N. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *J. Thromb. Thrombolysis* 2007; 24(1): 65-72.
58. Mearns, E. S., White, C. M., Kohn, C. G., Hawthorne, J., Song, J. S. et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis journal* 2014; 12: 14.
59. Meda Pharma GmbH & Co.KG. Marcumar®: Fachinformation [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
60. Meinertz, T., Kirch, W., Rosin, L., Pittrow, D., Willich, S. et al. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2011; 100: 897-905.
61. Mendell, J., Tachibana, M., Shi, M., Kunitada, S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(5): 687-694.
62. Mumoli, N., Cei, M., Vitale, J., Fontanella, A., Dentali, F. Are direct oral anticoagulants effective in reducing systemic embolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Int. J. Cardiol.* 2015; 180: 192-195.
63. Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4): 423-434.
64. Nattel, S., Harada, M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(22): 2335-2345.
65. Ogilvie, I. M., Newton, N., Welner, S. A., Cowell, W., Lip, G. Y. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.* 2010; 123(7): 638-645.

66. Palareti, G., Leali, N., Coccheri, S., Poggi, M., Manotti, C. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348(9025): 423-428.
67. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883-891.
68. Pereira de Sousa, L., Burba, I., Ruperto, C., Lattuada, L., Barbone, F. et al. Vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation: appropriateness and quality of treatment in an Italian cohort. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2013; 14(7): 534-40.
69. Pirmohamed, M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62(5): 509-511.
70. Poli, D., Antonucci, E., Dentali, F., Erba, N., Testa, S. et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology* 2014; 82(12): 1020-1026.
71. Prins, M. H., Guillemin, I., Gilet, H., Gabriel, S., Essers, B. et al. Scoring and psychometric validation of the Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire (PACT-Q©). *Health and quality of life outcomes* 2009; 7: 30.
72. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2013.
73. Sanna, T., Diener, H. C., Passman, R. S., Di Lazzaro, V., Bernstein, R. A. et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2014; 370(26): 2478-2486.
74. Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Szymanski, J., Siegmund, W., Hippus, M. et al. Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment: a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110(14): 244-252.
75. Schneeweiss, S., Gagne, J. J., Patrick, A. R., Choudhry, N. K., Avorn, J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2012; 5(4): 480-486.
76. Schweikert, B., Hunger, M., Meisinger, C., König, H. H., Gapp, O. et al. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur. Heart J.* 2009; 30(4): 436-443.
77. Siegal, D., Yudin, J., Kaatz, S., Douketis, J. D., Lim, W. et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126(13): 1630-1639.

78. Sitzer M., Neumann-Haefelin T., Berkefeld J, Steinmetz H. Der Schlaganfall - eine Herausforderung für die klinische Forschung. *Forschung Frankfurt* 2003(3-4): 19-26.
79. Soliman, E. Z., Lopez, F., O'Neal, W. T., Chen, L. Y., Bengtson, L. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment Elevation versus Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2015.
80. Srivastava, K., Arora, A., Kataria, A., Cappelleri, J. C., Sadosky, A. et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient preference and adherence* 2013; 7: 419-434.
81. Steib, A., Mertes, P. M., Marret, E., Albaladejo, P., Fuscuardi, J. Compliance with guidelines for the perioperative management of vitamin K antagonists. *Thromb. Res.* 2014; 133(6): 1056-1060.
82. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., McMurray, J. J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* 2002; 113(5): 359-364.
83. Suryanarayan, D., Schulman, S. Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2014; 133 S2: S158-S166.
84. Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33(19): 2451-2496.
85. Waterman, A. D., Milligan, P. E., Bayer, L., Banet, G. A., Gatchel, S. K. et al. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2004; 61(12): 1258-1264.
86. Weitz, J. I., Connolly, S. J., Patel, I., Salazar, D., Rohatagi, S. et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb. Haemost.* 2010; 104(3): 633-641.
87. Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013; 15(4): 486-493.
88. Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F. et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb. Haemost.* 2012; 107(6): 1053-65.
89. Zahir, H., Brown, K. S., Vandell, A. G., Desai, M., Maa, J. F. et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131(1): 82-90.

90. Zhang, L., Gallagher, R., Neubeck, L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: a review. *European journal of preventive cardiology* 2014.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Edoxaban	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich 1 Filmtablette täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich ½-1½ Tabletten täglich	kontinuierlich	365
Warfarin	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich ½-2 Tabletten täglich	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Edoxaban wird gemäß der SmPC langfristig einmal täglich zur Prophylaxe von Schlaganfällen eingenommen (kontinuierlicher Behandlungsmodus). Dabei erhalten die Patienten entweder eine Filmtablette mit 60 mg Wirkstoff pro Tag oder bei Notwendigkeit einer Dosisreduktion (Körpergewicht ≤ 60 kg, mäßige oder schwere Einschränkung der Kreatinin-Clearance [15-50 ml/min] oder die gleichzeitige Einnahme von P-gp-Inhibitoren [Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol]) eine Tablette mit 30 mg Wirkstoff pro Tag. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Für Phenprocoumon wird laut Fachinformation eine höhere Initialdosis (am 1. Behandlungstag) von 2-3 Tabletten (entsprechend 6-9 mg Phenprocoumon) empfohlen. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Für den 2. Behandlungstag werden 2 Tabletten (entsprechend 6 mg Phenprocoumon) empfohlen. Ab dem dritten Tag wird – unter Berücksichtigung des regelmäßig bestimmten INR-Wertes (INR-Zielbereich 2,0-3,0) – eine Erhaltungsdosis von ½-1½ Tabletten (entsprechend 1,5-4,5 mg) einmal täglich empfohlen.

Für Warfarin wird laut Fachinformation eine Anfangsdosis von ½-1 Tablette (2,5–5 mg) pro Tag empfohlen. Die Erhaltungsdosis liegt – unter Berücksichtigung des regelmäßig bestimmten INR-Wertes (INR-Zielbereich 2,0-3,0) – bei den meisten Patienten bei ½-2 Tabletten (2,5–10 mg) einmal täglich. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Somit werden in Tabelle 3-15 die Erhaltungsdosen von Phenprocoumon bzw. Warfarin betrachtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Edoxaban	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich einmal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>			
Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich einmal täglich	365
Warfarin	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	kontinuierlich einmal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Edoxaban	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	365	60 mg einmal täglich 30 mg (Patienten mit Dosis-adjustierung)	365 x 60 mg = 21.900 mg 365 x 30 mg = 10.950 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	365	Amtliche DDD: 3 mg Erhaltungsdosis: 1,5-4,5 mg	365 x 3 mg = 1.095 mg 365 DDD Erhaltungsdosis: 365 x 1,5 mg = 547,5 mg 365 x 4,5 mg = 1.642,5 mg 182,5-547,5 DDD
Warfarin ^a	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	365	Amtliche DDD: 7,5 mg Erhaltungsdosis: 2,5-10 mg	365 x 7,5 mg = 2.737,5 mg 365 DDD Erhaltungsdosis: 365 x 2,5 mg = 912,5 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 121,7-486,7 DDD
a: In Deutschland wird derzeit fast ausschließlich (99 % der Fälle) Phenprocoumon verschrieben [Hein L. 2014]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16: unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Edoxaban lag zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine amtliche Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der SmPC angegebenen Dosierungsempfehlungen zurückgegriffen. Demnach beträgt die Dosis in der Regel 60 mg einmal täglich. Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-50 ml/min), niedrigem Körpergewicht (≤ 60 kg) oder Einnahme von starken P-gp-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol) wird eine Tagesdosis von 30 mg empfohlen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient berechnet sich für Edoxaban daher gemäß folgender Formel:

$$\text{Tagesdosis (mg)} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$$

Somit liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch für 60 mg Edoxaban pro Tag bei 21.900 mg pro Patient. Bei Patienten, die eine Niedrigdosis-Edoxaban erhalten, entspricht dies 10.950 mg pro Jahr (siehe Tabelle 3-16).

VKA werden individuell mit einem angestrebten INR-Bereich von 2,0-3,0 dosiert. Gemäß SmPC werden die meisten Patienten auf eine Dauertherapie mit 1,5-4,5 mg Phenprocoumon eingestellt. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, benötigen eine Erhaltungsdosis zwischen 2,5 und 10 mg täglich. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014] Da die DDD nach der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 für Phenprocoumon 3 mg und für Warfarin 7,5 mg beträgt [Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2015], entspricht der in den Fachinformationen angegebene Dosisbereich 0,5-1,5 DDD für Phenprocoumon und 0,33-1,33 DDD für Warfarin. Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde die DDD mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert:

$$\text{DDD (mg)} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$$

Dies ist konsistent mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch, der im Beschluss des G-BA im Apixaban-Verfahren (19.02.2015) angegeben wurde, d. h. es wurde ein Verbrauch von 0,5-1,5 Tabletten/Tag für Phenprocoumon und 0,5-2 Tabletten/Tag für Warfarin zugrundegelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17: an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Edoxaban	Lixiana® 60 mg Filmtabletten N3 98 Filmtabletten zu 60 mg: 292,25 €	274,91 € ^{a, b}
Edoxaban	Lixiana® 30 mg Filmtabletten N3 98 Filmtabletten zu 30 mg: 292,25 €	274,91 € ^{a, b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>		
Phenprocoumon	Phenprocoumon 3 mg Filmtabletten N3 100 Filmtabletten zu 3 mg: 18,03 € ^d	15,70 € ^{a, c, d}
Warfarin	Warfarin 5 mg Filmtabletten N3 100 Filmtabletten zu 5 mg: 18,03 € ^d	16,26 € ^{a, d}
a: § 130 SGB V Absatz 1 b: § 130a SGB V Absatz 1 c: § 130a SGB V Absatz 3b d: Festbetrag		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Apothekenabgabepreisen von Phenprogamma 3[®] (Phenprocoumon) und Coumadin[®] (Warfarin) wurden der WEBAPO[®] Lauer-Taxe für eine wirtschaftliche Packungsgröße von jeweils 100 Tabletten entnommen (Stand: 28.02.2015). [Lauer-Fischer 2015a, Lauer-Fischer 2015b] Es wurde dabei der Festbetrag der Stufe II von 18,03 Euro für orale Antikoagulanzen für die Wirkstoffe Phenprocoumon und Warfarin herangezogen. [Lauer-Fischer 2015a, Lauer-Fischer 2015b]

Der Preis von Edoxaban (PZN: 10714284 [60 mg]; 10714060 [30 mg]) 60 mg und 30 mg stammt aus den Angaben des Herstellers für eine Packungsgröße von 98 Tabletten, da Edoxaban zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet war. Die GKV-relevanten Kosten entsprechen dem Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Nach § 130 SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag von 1,77 Euro je Arzneimittel.

Nach § 130a SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von Apotheken für zu ihren Lasten abgegebene Arzneimittel einen Abschlag in Höhe von 7 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Nach § 130a SGB V Absatz 3b erhalten die Krankenkassen für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ab dem 1. April 2006 einen Abschlag von 10 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Somit wurden die Kosten wie folgt berechnet (s. Tabelle 3-18):

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken-einkaufspreis in Euro	Apotheken-abschlag in Euro	Apotheken-verkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Lixiana® (Edoxaban)	222,46	15,57	230,17	1,77	292,25	274,91
Phenprocoumon, Festbetragsstufe II	5,57 ^b	0,56 ^b	6,45	1,77	18,03	15,70
Warfarin, Festbetragsstufe II	9,42	0,00	10,42	1,77	18,03	16,26

a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.
b: Exemplarisch wird für Phenprocoumon – Festbetragsstufe II das Fertigarzneimittel Phenprogamma 3 herangezogen da der Apothekenverkaufspreis dieses Fertigarzneimittels auf dem Festbetrag liegt. Im Herstellerabschlag von Phenprogamma® 3 in Höhe von 0,49 € finden entsprechend §130a Abs. 3b Preissenkungen seit 01. Januar 2007 Berücksichtigung (Preissenkung des Herstellerabgabepreises zwischen dem 01.01.2007 – 28.02.2015 = 0,07 €). [Lauer-Fischer 2015b] Für die weitere Kostenberechnung wird jedoch der im Beschluss des G-BA zu Apixaban herangezogene Rabatt in Höhe von 10 % des Herstellerabgabepreises zugrundegelegt (10 % von 5,57 € = 0,56 €). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a]

Edoxaban (Lixiana®)

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (292,25 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 1 (7 % des Herstellerabgabepreises von 222,46 € = 15,57 €) = 274,91 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 274,91 €.

Phenprocoumon (Festbetragsstufe II)

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Eliquis® (Apixaban) für Phenprocoumon einen Abschlag des pU von 10 % zugrundegelegt, da Phenprocoumon patentfrei ist, während in der Lauer-Taxe ein niedrigerer Abschlag in Höhe von 8,8 % ausgewiesen ist. In der vorliegenden Berechnung wurde der vom G-BA verwendete Abschlag herangezogen.

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (18,03 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt § 130a SGB V Absatz 3b (10 % des Herstellerabgabepreises von 5,57 € = 0,56 €) = 15,70 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 15,70 €.

Warfarin (Festbetragsstufe II)

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (18,03 €) – Apothekenabschlag (1,77 €) = 16,26 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 16,26 €.

Da es sich bei der oralen Antikoagulation in der Indikation Vorhofflimmern um eine Dauertherapie handelt, wurde für alle Präparate die größte verfügbare Abgabemenge N3 in Ansatz gebracht.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lixiana® (Edoxaban)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Marcumar® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	Bestimmung der Thromboplastinzeit ^a	regelmäßig mindestens alle 3-4 Wochen	13-17 ^b
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	Bestimmung der Thromboplastinzeit	regelmäßig mindestens alle 3-4 Wochen	13-17 ^b
<p>a: In der Fachinformation von Marcumar® [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] wird die Bestimmung der Thromboplastinzeit empfohlen, in der Fachinformation von Coumadin® [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014] die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT). Es handelt sich um dasselbe Verfahren, dessen Ergebnis nach Anwendung von laborspezifischen Korrekturverfahren als <i>International Normalized Ratio</i> (INR) angegeben wird.</p> <p>b: Gemäß G-BA-Beschluss Apixaban-VTE vom 19.02.2015. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fach- und Gebrauchsinformation muss bei der Gabe von Lixiana® (Edoxaban) kein routinemäßiges Monitoring des Patienten erfolgen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Bei Marcumar® (Phenprocoumon) [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] bzw. Coumadin® (Warfarin) [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014] sollte die Gerinnung anhand der INR (Thromboplastinzeit) bei stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Zeitabständen, mindestens alle 3-4 Wochen, überprüft werden.

In der Anfangsphase einer Therapie und bei einer veränderten Situation des Patienten, z. B. der Verordnung neuer mit VKA interagierender Arzneimittel, einer gesundheitlichen

Verschlechterung (z. B. Lebererkrankung, akute Nierenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz) oder auch infolge einer abrupten Umstellung der Ernährungsgewohnheiten, ist eine engmaschigere Kontrolle der INR (Thromboplastinzeit) erforderlich. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] In der folgenden Berechnung wird von stabil eingestellten Patienten ausgegangen. Eine häufigere Messung zu Beginn einer Therapie und in veränderten Situationen ist hier nicht berücksichtigt. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden dadurch leicht unterschätzt (konservativer Ansatz zu Lasten von Lixiana® [Edoxaban]).

Es wird in Analogie zum Beschluss des G-BA zu Apixaban in der Indikation VTE vom 19.02.2015 eine Anzahl von 13-17 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient zur Bestimmung der Thromboplastinzeit herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Thromboplastinzeit aus Plasma (EBM-Ziffer 32113)	0,60

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Untersuchung belaufen sich nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen (Stand 2. Quartal 2015), GOP 32113, auf 60 Cent. [Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2015]

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lixiana® (Edoxaban)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Marcumar® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	Bestimmung der Thromboplastinzeit aus Plasma	7,80 ^a –10,20 ^b	7.222.800 ^c -11.148.600 ^d
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	Bestimmung der Thromboplastinzeit aus Plasma	7,80 ^a –10,20 ^b	7.222.800 ^c -11.148.600 ^d
<p>a: Die minimalen Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden berechnet durch Multiplikation der minimalen Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (entspricht 13 Leistungen) mit den Kosten pro Leistung von 0,60 Euro ($13 \times 0,60 \text{ €} = 7,80 \text{ €}$).</p> <p>b: Die maximalen Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden berechnet durch Multiplikation der maximalen Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (entspricht 17 Leistungen) mit den Kosten pro Leistung von 0,60 Euro ($17 \times 0,60 \text{ €} = 10,20 \text{ €}$).</p> <p>c: Die minimalen Zusatzkosten für die Population insgesamt wurden berechnet durch Multiplikation der unteren Spanne der Zusatzkosten pro Patient (7,80 €) mit der unteren Spanne der Patienten in der Zielpopulation von 926.000 Patienten ($7,80 \text{ €} \times 926.000 \text{ Patienten} = 7.222.800 \text{ €}$).</p> <p>d: Die maximalen Zusatzkosten für die Population insgesamt wurden berechnet durch Multiplikation der oberen Spanne der Zusatzkosten pro Patient (10,20 €) mit der oberen Spanne der Patienten in der Zielpopulation von 1.093.000 Patienten ($10,20 \text{ €} \times 1.093.000 \text{ Patienten} = 11.148.600 \text{ €}$).</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^f	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,c,f}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lixiana® (Edoxaban) 60 mg	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	1.023,90 ^b	948.130.928–1.119.122.142
Lixiana® (Edoxaban) 30 mg	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	1.023,90 ^b	948.130.928–1.119.122.142
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>			
Marcumar® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	36,45–96,16 ^d	33.755.015–105.100.148
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor	37,47–128,90 ^e	34.701.387–140.885.514
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Tagestherapiekosten von 2,8052 € multipliziert mit 365 Tagen.</p> <p>c: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 926.000 bzw. 1.093.000 Patienten.</p> <p>d: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,08 € (Patienten mit ½Tablette pro Tag = 1,5 mg Erhaltungsdosis)</p>			

multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: $0,08 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 28,65 \text{ €}$) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von $7,80 \text{ €} = 36,45 \text{ €}$ (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von $0,24 \text{ €}$ (Patienten mit $1\frac{1}{2}$ Tabletten pro Tag = $4,5 \text{ mg}$ Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: $0,24 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 85,96 \text{ €}$) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von $10,20 \text{ €} = 96,16 \text{ €}$ (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).

e: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von $0,08 \text{ €}$ (Patienten mit $\frac{1}{2}$ Tablette pro Tag = $2,5 \text{ mg}$ Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: $0,08 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 29,67 \text{ €}$) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von $7,80 \text{ €} = 37,47 \text{ €}$ (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von $0,33 \text{ €}$ (Patienten mit 2 Tabletten pro Tag = 10 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: $0,33 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 118,70 \text{ €}$) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von $10,20 \text{ €} = 128,90 \text{ €}$ (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).

f: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet. Zur besseren Übersicht erfolgte die Darstellung der Rechenwege in der Legende mit auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen. Die Berechnung der Zahlen in der Tabelle beruht auf den absoluten Zahlen, sodass es hierbei zu geringen Abweichungen kommen kann.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Ermittlung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Edoxaban sind die Verordnungsentwicklungen der weiteren im Indikationsgebiet zugelassenen NOAK zu berücksichtigen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten ausschließlich mit Edoxaban oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden.

Generell wird im vorliegenden Indikationsgebiet von einer weiteren Zunahme der Verordnung von NOAK ausgegangen. Der Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern, die mittelfristig mit NOAK behandelt werden, wird auf insgesamt 50 % geschätzt. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2012]

Der zukünftige Marktanteil von Edoxaban (Lixiana[®]) wird einerseits durch die Marktdurchdringung, und andererseits durch die medizinischen Voraussetzungen für eine Verschreibung bestimmt werden.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

In der SmPC von Edoxaban (Lixiana[®]) finden sich folgende Gegenanzeigen [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der SmPC (Abschnitt 6.1) genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.
- Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle

Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.

- Nicht eingestellte schwere Hypertonie.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Weiterhin sind die Raten an Therapieabbrüchen zu berücksichtigen. In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie brachen insgesamt 11,7 % (2.470) der Patienten die Studie vorzeitig ab. Die Gründe hierfür waren bei 1,2 % (244) der Patienten ein Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme, 10,5 % (2.225) verstarben, und nur ein Patient (< 0,01 %) konnte nicht nachverfolgt werden (*Lost to Follow-up*). [Giugliano 2013]

Ambulantes und stationäres Setting

Die Versorgung von Patienten mit Edoxaban zur „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ findet stationär, ambulant sowie in geringem Umfang im Reha-Bereich statt. Dabei beläuft sich der größte Patienten-/Verschreibungsanteil auf den ambulanten Bereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die tatsächliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation umfasst nur einen Bruchteil der in Abschnitt 3.2.4 Tabelle 3-12 dargestellten Anzahl an Patienten und somit auch der Jahrestherapiekosten. Diese Einschätzung basiert einerseits auf der Annahme, dass NOAK zukünftig einen Marktanteil von 50 % einnehmen werden und andererseits darauf, dass aufgrund von Kontraindikationen nicht alle Patienten mit Edoxaban behandelt werden können oder Patienten die Therapie aus diversen Gründen abbrechen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1. Der Behandlungsmodus von Phenprocoumon und Warfarin wurde den Fachinformationen zu Marcumar[®] bzw. Coumadin[®] entnommen.

Abschnitt 3.3.2 Für Edoxaban lag zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers keine Angabe zur DDD vor. Daher wurde auf die in der SmPC angegebenen Dosierungsempfehlungen zurückgegriffen. Die DDD für Phenprocoumon bzw. Warfarin ergab sich aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland.

Abschnitt 3.3.3. Die Angaben zum Festbetrag von Phenprocoumon und Warfarin wurden der Lauer-Taxe entnommen. Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden § 130 Absatz 1, § 130a Absatz 1 und § 130a Absatz 3b (SGB V) entnommen.

Abschnitt 3.3.4. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel wurden den jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen entnommen. Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen entnommen.

Darüber hinaus wurden in allen Abschnitten die Beschlüsse des G-BA zu Apixaban (Eliquis[®]) sowie die Erläuterungen in den Tragenden Gründen berücksichtigt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Coumadin® 5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Pfizer Deutschland GmbH. Apixaban (Eliquis Filmtabletten) Modul 3B Nutzenbewertung: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren. [online]. Stand: 14.12.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-210/2012-12-14_Modul3B_Apixaban.pdf [Zugriff: 05.05.2015]. 2012.
3. 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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Vom 20. Juni 2013 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1738/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_BAnz.pdf. 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Apixaban (neues Anwendungsgebiet) Vom 19. Februar 2015 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3116/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126_TrG.pdf [Zugriff: 17.03.2015]. 2015a.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Vom 19. Februar 2015 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2180/2015-02-19_AM-RL-XII_Apixaban_2014-09-01-D-126.pdf [Zugriff: 17.03.2015]. 2015b.
7. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2013; 369(22): 2093-2104.

8. 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.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistungen. Stand: 2.Quartal 2015 [online]. Stand: 24.04.2015. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2015.pdf [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
10. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Coumadin 5mg Filmtabletten 100 St. [online]. Stand: 15.02.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. 2015a.
11. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Phenprogamma 3mg Filmtabletten 100 St. [online]. Stand: 15.02.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. 2015b.
12. Meda Pharma GmbH & Co.KG. Marcumar®: Fachinformation [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
13. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. [online]. URL: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [Zugriff: 15.03.2015]. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der SmPC Lixiana® (Edoxaban) [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] ergeben sich unter Beachtung 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“ folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich.

Bei NVAf-Patienten sollte die Therapie mit Edoxaban langfristig fortgesetzt werden.

Zur Behandlung von NVAf und VTE beträgt die empfohlene Dosis 30 mg Edoxaban einmal täglich, wenn bei den behandelten Patienten einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorliegen:

- Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] 15 – 50 ml/min)
- Geringes Körpergewicht ≤ 60 kg
- Gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

Tabelle 3-23: Übersicht zur Dosierung bei NVAF und VTE (TVT und LE)

Übersicht zur Dosierungsanleitung		
Empfohlene Dosis		60 mg einmal täglich
Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem oder mehreren der folgenden klinischen Faktoren:		
Eingeschränkte Nierenfunktion	<i>Mäßige oder schwere Einschränkung (CrCl 15 – 50 ml/min)</i>	30 mg einmal täglich
Geringes Körpergewicht	≤ 60 kg	
(P-gp)-Inhibitoren	<i>Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol</i>	

Vergessene Einnahme

Wenn die Einnahme einer Lixiana-Dosis vergessen wurde, soll diese sofort nachgeholt werden; am nächsten Tag ist dann mit der einmal täglichen Einnahme wie empfohlen fortzufahren. Der Patient soll an einem Tag nicht die doppelte Menge der verschriebenen Dosis einnehmen, wenn eine Einnahme vergessen wurde.

Umstellung auf bzw. von Lixiana

Eine kontinuierliche Therapie mit Antikoagulanzen ist bei Patienten mit NVAF und VTE wichtig. In bestimmten Situationen kann eine Umstellung der Therapie mit Antikoagulanzen angezeigt sein (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Umstellung

Umstellung auf Lixiana		
Von	Auf	Empfehlung
Vitamin-K-Antagonist (VKA)	Lixiana	VKA absetzen und mit Lixiana beginnen, wenn die International Normalised Ratio (INR) $\leq 2,5$ beträgt.
Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen <ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran • Rivaroxaban • Apixaban 	Lixiana	Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban absetzen und mit Lixiana zum Zeitpunkt der nächsten Dosis des oralen Antikoagulans beginnen (siehe Abschnitt 5.1).
Parenterale Antikoagulanzen	Lixiana	Diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Subkutanes Antikoagulans (d. h. niedermolekulares Heparin [NMH], Fondaparinux): Subkutanes Antikoagulans absetzen und mit Lixiana zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Dosis des subkutanen Antikoagulans beginnen.
		Intravenöses unfractioniertes Heparin (UFH): Infusion beenden und mit Lixiana 4 Stunden später beginnen.
Umstellung von Lixiana		
Von	Auf	Empfehlung
Lixiana	Vitamin-K-Antagonist (VKA)	<p>Während der Umstellung von Lixiana auf den VKA besteht die Möglichkeit einer unzureichenden Antikoagulation. Während jeder Umstellung auf ein anderes Antikoagulans ist eine fortlaufend ausreichende Antikoagulation sicherzustellen.</p> <p><i>Orale Option:</i> Patienten, die derzeit mit 60 mg behandelt werden, nehmen Lixiana 30 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis.</p> <p>Bei Patienten, die (wegen eines oder mehrerer der folgenden klinischen Faktoren: mäßige oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15 – 50 ml/min), geringes Körpergewicht oder Anwendung zusammen mit bestimmten P-gp-Inhibitoren) derzeit mit einer Dosis von 30 mg behandelt werden, ist Lixiana in einer Dosierung von 15 mg einmal täglich zusammen mit einer entsprechenden VKA-Dosis anzuwenden.</p> <p>Zur schnellen Erzielung eines stabilen INR-Wertes zwischen 2 und 3 sollten die Patienten keine Aufsättigungsdosis von VKA einnehmen. Es wird empfohlen, die Erhaltungsdosis des VKA bzw. eine frühere Einnahme eines VKA zu berücksichtigen, oder einen VKA-Behandlungsalgorithmus, der sich am INR-Wert orientiert, in Übereinstimmung mit der lokalen Vorgehensweise anzuwenden.</p>

		<p>Nach Erreichen eines INR-Wertes $\geq 2,0$ sollte Lixiana abgesetzt werden. Die meisten Patienten (85 %) sollten einen INR-Wert $\geq 2,0$ innerhalb einer 14-tägigen gleichzeitigen Anwendung von Lixiana und VKA erreichen. Es wird empfohlen, Lixiana nach 14 Tagen abzusetzen und die Titration des VKA fortzusetzen, um einen INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu erreichen.</p> <p>Es wird empfohlen, während der ersten 14 Tage der gleichzeitigen Anwendung den INR-Wert mindestens 3 Mal zu messen, und zwar kurz vor der täglichen Einnahme von Lixiana, um den Einfluss von Lixiana auf die INR-Messungen zu minimieren. Die gleichzeitige Anwendung von Lixiana und VKA kann den INR-Wert nach der Einnahme von Lixiana um bis zu 46 % erhöhen.</p> <p><i>Parenterale Option:</i> Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis ein parenterales Antikoagulans und einen VKA geben. Sobald ein stabiler INR-Wert von $\geq 2,0$ erreicht ist, wird das parenterale Antikoagulans abgesetzt und mit dem VKA allein weiterbehandelt.</p>
Lixiana	Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen	Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis mit dem nicht-VKA-oralen Antikoagulans beginnen.
Lixiana	Parenterale Antikoagulanzen	Diese Substanzen sollten nicht gleichzeitig angewendet werden. Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis mit dem parenteralen Antikoagulans beginnen.

Spezielle Patientengruppen

Bewertung der Nierenfunktion:

- Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Lixiana-Behandlung durch Berechnung der Kreatinin-Clearance (CrCl) bewertet werden, um Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d. h. $CrCl < 15$ ml/min) auszuschließen und bei Patienten mit einer CrCl von 15 – 50 ml/min (30 mg einmal täglich) und bei Patienten mit einer $CrCl > 50$ ml/min (60 mg einmal täglich) die richtige Lixiana-Dosis anzuwenden und bei Patienten mit erhöhter Kreatinin-Clearance die richtige Entscheidung bezüglich der Anwendung von Lixiana zu treffen (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Nierenfunktion sollte auch dann beurteilt werden, wenn vermutet wird, dass es während der Behandlung zu einer Veränderung der Nierenfunktion gekommen ist (z. B. Hypovolämie, Dehydration, und bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln).

Die während der klinischen Entwicklung von Lixiana zur Bestimmung der Nierenfunktion (CrCl in ml/min) angewendete Methode war die Cockcroft-Gault-Methode. Die Formel lautet wie folgt:

- Für Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{\text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- Für Kreatinin in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Diese Methode wird für die Bestimmung der CrCl von Patienten vor und während der Lixiana-Behandlung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl > 50 – 80 ml/min) ist die empfohlene Dosis 60 mg Lixiana einmal täglich.

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 15 – 50 ml/min) ist die empfohlene Dosis 30 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CrCl < 15 ml/min) oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Lixiana ist kontraindiziert bei Patienten mit Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist die empfohlene Dosis 60 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2). Lixiana sollte bei Patienten mit leichten bis mäßigen Einschränkungen der Leberfunktion mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Lixiana sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Körpergewicht

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 60 kg ist die empfohlene Dosis 30 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung von Lixiana und P-Glycoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Bei Patienten, die Lixiana und einen der P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol gleichzeitig einnehmen, ist die empfohlene Dosis 30 mg Lixiana einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Chinidin oder Verapamil ist keine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Lixiana zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich HIV-Proteasehemmern wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixiana bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lixiana kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante akute Blutung.
- Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen.
- Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein.
- Nicht eingestellte schwere Hypertonie.

- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Lixiana 15 mg als Monotherapie ist nicht angezeigt, da dies zu einer Wirksamkeitsbeeinträchtigung führen kann. Sie ist nur angezeigt während der Umstellung von einer Behandlung mit 30 mg Lixiana (bei Patienten, bei denen einer oder mehrere klinische Faktoren für eine erhöhte Exposition vorliegen; siehe Tabelle 3-23) auf VKA in Verbindung mit einer angemessenen VKA-Dosis (siehe Tabelle 3-24, Abschnitt 4.2).

Blutungsrisiko

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 (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban im Vergleich zu einer Therapie mit VKA häufiger beobachtet. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkultur Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird.

Einzelne Subgruppen von Patienten, die nachstehend näher beschrieben werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Diese Patienten müssen nach Behandlungsbeginn sorgfältig auf Anzeichen und Symptome für Blutungskomplikationen und Anämien überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei jedem ungeklärten Hämoglobin- oder Blutdruckabfall sollte nach einer Blutungsquelle gesucht werden.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden.

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

Hämodialyse leistet keinen nennenswerten Beitrag zur Clearance von Edoxaban (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung von Lixiana und ASS bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Die Plasma-AUC war bei Personen mit leichter ($\text{CrCl} > 50 - 80 \text{ ml/min}$), mäßiger ($\text{CrCl} 30 - 50 \text{ ml/min}$) und schwerer ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, aber noch nicht dialysepflichtiger) Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 32 %, 74 % bzw. 72 % erhöht (Angaben zur Dosisreduktion siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktion bei NVAF

Für Edoxaban wurde im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVAF und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden.

Bestimmung der Nierenfunktion: Die CrCl sollte zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten überwacht werden und die Überwachung sollte auch danach fortgesetzt werden, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit erhöhten Leberenzymen ($\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$) oder einem Gesamtbilirubinwert $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Vor Beginn einer Behandlung mit Lixiana sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Für Patienten, die länger als ein Jahr mit Lixiana behandelt werden, wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Absetzen wegen eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs

Wenn die Antikoagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos bei einem chirurgischen oder sonstigen Eingriff vorübergehend abgesetzt werden muss, dann ist Lixiana so bald wie möglich und vorzugsweise mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.

Bei der Entscheidung, ob ein Eingriff bis 24 Stunden nach der letzten Dosis von Lixiana verschoben werden sollte, ist das erhöhte Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit des Eingriffs

abzuwägen. Nach dem chirurgischen oder sonstigen Eingriff ist die Behandlung mit Lixiana wiederaufzunehmen, sobald eine entsprechende Hämostase erreicht ist, wobei zu beachten ist, dass die gerinnungshemmende therapeutische Wirkung von Edoxaban innerhalb von 1–2 Stunden einsetzt. Wenn während oder nach dem chirurgischen Eingriff eine orale medikamentöse Therapie nicht möglich ist, dann ist die Anwendung eines parenteralen Antikoagulans in Betracht zu ziehen und anschließend auf die orale Therapie mit Lixiana einmal täglich umzustellen (siehe Abschnitt 4.2)

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und Thrombolytika

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln die die Hämostase beeinflussen kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika und chronisch angewendete nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (siehe Abschnitt 4.5).

Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose

Die Anwendung von Edoxaban bei Patienten mit mechanischen Herzklappen, bei Patienten während der ersten 3 Monate nach Implantation einer bioprothetischen Herzklappe mit oder ohne Vorhofflimmern, oder bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralklappenstenose wurde nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie

Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenembolektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban in diesen klinischen Situationen nicht erwiesen ist.

Patienten mit akuten Krebserkrankungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen.

Gerinnungsparameter

Obwohl die Behandlung mit Edoxaban keine Routinekontrolle erfordert, kann seine Wirkung auf die Gerinnungshemmung mithilfe eines kalibrierten quantitativen Anti-Faktor-Xa-Tests bestimmt werden, wodurch in besonderen Situationen, z. B. Überdosierung und Notoperationen, informierte klinische Entscheidungen getroffen werden können (siehe auch Abschnitt 5.2).

Edoxaban bewirkt infolge der FXa-Hemmung eine Verlängerung/Erhöhung von Standard-Gerinnungswerten wie der Prothrombinzeit (PT), des INR-Werts und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Die bei der erwarteten therapeutischen Dosierung zu

beobachtenden Veränderungen dieser Gerinnungswerte sind jedoch geringfügig, weisen eine hohe Variabilität auf und sind bei der Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban nicht hilfreich.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Edoxaban wird vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt (GIT) resorbiert. Somit besteht bei Arzneimitteln oder Krankheitszuständen, welche die Magenentleerung beschleunigen und die Darmmotilität steigern, die Möglichkeit einer verringerten Wirkstofffreisetzung und Resorption von Edoxaban.

P-gp-Inhibitoren

Edoxaban ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. In pharmakokinetischen (PK) Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und den P-gp-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Chinidin, Verapamil oder Amiodaron erfordert nach den klinischen Daten keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Edoxaban zusammen mit anderen P-gp-Inhibitoren einschließlich HIV-Proteasehemmern wurde nicht untersucht.

Lixiana 30 mg einmal täglich muss während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P gp-Inhibitoren verabreicht werden:

- *Ciclosporin*: Die gleichzeitige Anwendung einer Einmalgabe von Ciclosporin 500 mg und einer Einmalgabe von Edoxaban 60 mg führte zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und $-C_{\max}$ um 73 % bzw. 74 %.
- *Dronedaron*: Unter Dronedaron 400 mg zweimal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 5 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und $-C_{\max}$ um 85 % bzw. 46 %.
- *Erythromycin*: Unter Erythromycin 500 mg viermal täglich über 8 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 7 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und $-C_{\max}$ um 85 % bzw. 68 %.
- *Ketoconazol*: Unter Ketoconazol 400 mg einmal täglich über 7 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 4 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und $-C_{\max}$ um 87 % bzw. 89 %.

Lixiana 60 mg einmal täglich wird während der gleichzeitigen Anwendung mit den folgenden P-gp-Inhibitoren empfohlen:

- *Chinidin*: Unter Chinidin 300 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 4 und dreimal täglich an den Tagen 2 und 3 kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 3 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC über 24 Stunden um 77 % und der Edoxaban- C_{\max} um 85 %.
- *Verapamil*: Unter Verapamil 240 mg einmal täglich über 11 Tage kam es bei gleichzeitiger Einmalgabe von Edoxaban 60 mg an Tag 10 zu einem Anstieg der Edoxaban-AUC und - C_{\max} um jeweils etwa 53 %.
- *Amiodaron*: Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich und Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich führte zu einer Zunahme der AUC um 40 % und der C_{\max} um 66 %. Dies wurde nicht als klinisch signifikant betrachtet. In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bei NVAF waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Studienteilnehmern mit und ohne Amiodaron-Komedikation vergleichbar.

P-gp-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban mit dem P-gp-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des mittleren AUC-Wertes von Edoxaban und einer Verkürzung der Halbwertszeit und damit möglicherweise zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Edoxaban und anderen P-gp-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann die Plasmakonzentration von Edoxaban senken. Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit P-gp-Induktoren sollte Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden.

P-gp-Substrate

Digoxin: Unter Edoxaban 60 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 kam es bei gleichzeitiger wiederholter täglicher Gabe von Digoxin 0,25 mg zweimal täglich (Tage 8 und 9) bzw. 0,25 mg einmal täglich (Tage 10 bis 14) zu einem Anstieg der Edoxaban- C_{\max} um 17 %, ohne nennenswerten Einfluss auf AUC oder renale Clearance im Steady State. Als der Einfluss von Edoxaban auf die Digoxin-PK ebenfalls untersucht wurde, fand sich ein Anstieg der C_{\max} von Digoxin um etwa 28 % und der AUC um 7 %. Dies wurde nicht als klinisch relevant eingestuft. Bei Anwendung von Lixiana zusammen mit Digoxin ist keine Dosisänderung erforderlich.

Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR

Antikoagulanzen: Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulanzen ist wegen des erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Acetylsalicylsäure (ASS): Die gleichzeitige Gabe von ASS (100 mg oder 325 mg) und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Die gleichzeitige Gabe von hochdosierter ASS (325 mg) führte zu einem Anstieg der Edoxaban- C_{\max} und -AUC im Steady State um 35 % bzw. 32 %. Die gleichzeitige chronische Anwendung von hochdosierter ASS (325 mg) und Edoxaban

wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von ASS in Dosen über 100 mg sollte nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von ASS (niedrige Dosierung ≤ 100 mg/Tag), anderen Thrombozytenaggregationshemmern und Thienopyridinen erlaubt und führte im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Komedikation zu einem etwa 2-fachen Anstieg schwerer Blutungen; allerdings war dieser Anstieg in der Edoxaban- und Warfarin-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter ASS (≤ 100 mg) hatte weder nach Einmalgabe noch im Steady State einen Einfluss auf die Edoxaban-Spitzen- oder -Gesamtexposition. Edoxaban kann zusammen mit niedrig dosierter ASS (≤ 100 mg/Tag) angewendet werden.

Thrombozytenaggregationshemmer: In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 war die gleichzeitige Anwendung von Thienopyridinen (z. B. Clopidogrel) als Monotherapie erlaubt und führte vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen; allerdings war das Blutungsrisiko unter Edoxaban geringer als unter Warfarin (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Anwendung von Edoxaban zusammen mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie oder mit Fibrinolytika liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

NSAR: Die gleichzeitige Gabe von Naproxen und Edoxaban führte im Vergleich zur alleinigen Gabe des jeweiligen Arzneimittels zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Naproxen hatte keinen Einfluss auf die C_{\max} und AUC von Edoxaban. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von NSAR vermehrt zu klinisch relevanten Blutungen. Die langfristige Anwendung von NSAR zusammen mit Edoxaban wird nicht empfohlen.

Einfluss von Edoxaban auf andere Arzneimittel

Edoxaban bewirkte einen Anstieg der C_{\max} von gleichzeitig angewendetem Digoxin um 28 %; die AUC blieb jedoch unbeeinflusst. Edoxaban hatte keinen Einfluss auf die C_{\max} und AUC von Chinidin.

Edoxaban bewirkte eine Abnahme der C_{\max} und AUC von gleichzeitig angewendetem Verapamil um 14 % bzw. 16 %.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei Schwangeren sind nicht erwiesen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der möglichen Reproduktionstoxizität und des intrinsischen Blutungsrisikos sowie aufgrund von Hinweisen auf eine Plazentagängigkeit von Edoxaban ist Lixiana während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vermeiden, während der Behandlung mit Edoxaban schwanger zu werden.

Stillzeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei stillenden Frauen sind nicht erwiesen. An Tieren erhobene Daten weisen darauf hin, dass Edoxaban in die Muttermilch übergeht. Daher ist Lixiana während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll / die Behandlung zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine speziellen Studien mit Edoxaban zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden keine Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lixiana hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Edoxaban wurde in zwei Phase-3-Studien an 21.105 Patienten mit NVA (Studie ENGAGE AF-TIMI 48) und 8.292 Patienten mit VTE (TVT und LE) (Studie Hokusai-VTE) untersucht.

Die durchschnittliche Gesamtexposition gegenüber Edoxaban 60 mg (einschließlich 30 mg dosisreduziert) betrug 2,5 Jahre, basierend auf 7.012 Patienten in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, und 251 Tage, basierend auf 4.118 Patienten in der Studie Hokusai-VTE. Zu Nebenwirkungen kam es bei 2.256 (32,2 %) der mit Edoxaban 60 mg (30 mg dosisreduziert) behandelten Patienten der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 sowie bei 1.249 (30,3 %) Patienten der Studie Hokusai-VTE.

In beiden Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutungen unter Edoxaban 60 mg – basierend auf adjudizierten Begriffen – kutane Weichteilgewebsblutungen (bis zu 5,9 %) und Epistaxis (bis zu 4,7 %), während nur in der Studie Hokusai-VTE vaginale Blutungen als häufigste Nebenwirkung (9,0 %) im Zusammenhang mit Blutungen auftraten.

Blutungen können an jeder Körperstelle auftreten und schwer und sogar tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere häufige Nebenwirkungen von Edoxaban waren Anämie, Ausschlag und anomale Leberfunktionstests.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-25 sind die Nebenwirkungen aus den beiden zulassungsrelevanten Phase-3-Studien an Patienten mit VTE (TVT und LE) (Studie Hokusai-VTE) und Vorhofflimmern (AF) (Studie ENGAGE AF-TIMI 48) für beide Indikationen gepoolt aufgelistet. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-25: Auflistung der Nebenwirkungen in den Anwendungsgebieten NVAf und VTE

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Anaphylaktischer Schock	Selten
Allergisches Ödem	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Intrakranielle Blutung (ICH)	Gelegentlich
Subarachnoidalblutung	Selten
Augenerkrankungen	
Blutung der Konjunktiva/Sklera	Gelegentlich
Intraokuläre Blutung	Gelegentlich
Herzerkrankungen	
Perikarderguss hämorrhagisch	Selten
Gefäßerkrankungen	
Sonstige Blutung	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Epistaxis	Häufig
Hämoptoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	Häufig
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	Häufig
Mund-/Pharynxblutung	Häufig
Übelkeit	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten

Systemorganklasse	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	
Erhöhte Bilirubinwerte im Blut	Häufig
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Gelegentlich
Erhöhte Transaminasen	Gelegentlich
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Kutane Weichteilgewebsblutung	Häufig
Ausschlag	Häufig
Juckreiz	Häufig
Nesselfieber	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom)	Selten
Intraartikuläre Blutung	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Vaginale Blutung ¹	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Blutung an der Punktionsstelle	Häufig
Untersuchungen	
Leberfunktionstest anomal	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Blutung am Operationssitus	Gelegentlich
Subdurale Blutung	Selten
Eingriffsbedingte Hämorrhagie	Selten

¹ Die Melderaten basieren auf den Teilnehmerinnen der klinischen Studien. Über vaginale Blutungen wurde bei Frauen unter 50 Jahren häufig, bei Frauen über 50 Jahren gelegentlich berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise kann die Anwendung von Lixiana mit einem erhöhten Risiko für okkulte oder manifeste Blutungen aus jedem Gewebe oder Organ verbunden sein, die zu posthämorrhagischer Anämie führen können. Anzeichen, Symptome und Schwere (einschließlich eines tödlichen Verlaufs) variieren je nach Lokalisation und Grad oder Ausmaß der Blutung und/oder der Anämie (siehe Abschnitt 4.9 Maßnahmen bei Blutungen). In den klinischen Studien wurden Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten,

gastrointestinale, urogenitale) und Anämie während der Langzeitbehandlung unter Edoxaban häufiger beobachtet als unter VKA Behandlung. Deshalb könnte zusätzlich zur angemessenen klinischen Überwachung eine Laboruntersuchung des Hämoglobins/Hämatokrits zur Erkennung okkultur Blutungen von Nutzen sein, wenn dieses für angemessen gehalten wird. Das Blutungsrisiko kann bei bestimmten Patientengruppen erhöht sein, wie z.B. bei Patienten mit nicht eingestellter, schwerer arterieller Hypertonie und/oder bei Patienten mit gleichzeitiger die Hämostase beeinflussender Behandlung (siehe Blutungsrisiko in Abschnitt 4.4). Die Menstruationsblutung kann an Intensität und/oder Dauer zunehmen. Blutungskomplikationen können sich als Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellung sowie Dyspnoe und unerklärlicher Schock zeigen.

Bekannte Komplikationen infolge schwerer Blutungen, wie ein Kompartmentsyndrom und Nierenversagen aufgrund einer Hypoperfusion, wurden unter Lixiana berichtet. Deshalb muss bei der Beurteilung eines jeden Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen die Möglichkeit einer Blutung in Betracht gezogen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Eine Überdosierung mit Edoxaban kann zu Blutungen führen. Die Erfahrungen mit Überdosierungen sind sehr begrenzt.

Ein spezifisches Antidot, das der pharmakodynamischen Wirkung von Edoxaban entgegenwirkt, ist nicht verfügbar.

Zur Verminderung der Resorption kann bei einer Edoxaban-Überdosierung der frühzeitige Einsatz von Aktivkohle erwogen werden. Diese Empfehlung basiert auf der Standardbehandlung von Überdosierungen und den für ähnliche Substanzen zur Verfügung stehenden Daten, da der Einsatz von Aktivkohle zur Verminderung der Resorption von Edoxaban in den klinischen Studien zu Edoxaban nicht spezifisch untersucht wurde.

Maßnahmen bei Blutungen

Sollte es bei einem mit Edoxaban behandelten Patienten zu einer Blutungskomplikation kommen, dann sollte die nächste Einnahme von Edoxaban verschoben oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Edoxaban hat eine Halbwertszeit von etwa 10 bis 14 Stunden (siehe Abschnitt 5.2). Die Maßnahmen sollten individuell an den Schweregrad und den Blutungsort angepasst werden. Eine angemessene symptomatische Behandlung, wie zum Beispiel mechanische Kompression (z. B. bei schwerer Epistaxis), chirurgische Hämostase mit entsprechenden Blutstillungsmaßnahmen, Flüssigkeitssubstitution und Kreislaufunterstützung, Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat oder gefrorenes Frischplasma, je nachdem,

ob mit der Blutung eine Anämie oder Koagulopathie einhergeht) oder Thrombozytenkonzentrate, könnte bei Bedarf angewendet werden.

Bei lebensbedrohlichen Blutungen, die mit Maßnahmen, wie z. B. Transfusion oder Hämostase nicht beherrscht werden können, 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.

Auch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (r-FVIIa) ist zu erwägen. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Einsatz dieses Präparats bei mit Edoxaban behandelten Patienten vor.

Bei schweren Blutungen ist gegebenenfalls (sofern vorhanden) ein Gerinnungsspezialist konsultatorisch hinzuzuziehen.

Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die gerinnungshemmende Aktivität von Edoxaban beeinflussen.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Antifibrinolytika (Tranexamsäure, Aminocapronsäure) bei Patienten vor, die mit Edoxaban behandelt wurden. Es gibt weder eine wissenschaftliche Begründung für einen Nutzen von, noch Erfahrungen mit der Gabe systemischer Hämostatika (Desmopressin, Aprotinin) bei Patienten, die mit Edoxaban behandelt wurden. Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Edoxaban dialysierbar ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Infolge der konsistenten Ergebnisse von Edoxaban in der zulassungsrelevanten Studie für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ist bei Fachinformation-gerechter Anwendung von Lixiana® (Edoxaban) unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (siehe auch Modul 4 A, Abschnitt 4.3). Somit gibt es auch keine unterschiedlichen Anforderungen an bestimmte Patientengruppen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anhang II-B der Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die Verschreibungspflicht von Lixiana® (Edoxaban) hin. Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lixiana® (Edoxaban) wieder. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Folgende Bedingungen und Auflagen sind formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da neben der in der Zulassung für Edoxaban (Lixiana®) definierten Gruppe „Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien“ keine weiteren Gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Anhang II-D der Produktinformation sind die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels aufgeführt. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Folgende Bedingungen oder Einschränkungen sind formuliert:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Lixiana in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Gesundheitsbehörde den Inhalt und das Format eines Aufklärungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Distributionsmodalitäten sowie anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel dieses Aufklärungsprogramms ist es, das Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Blutungen oder Hämorrhagien bei mit Lixiana behandelten Patienten zu minimieren, indem es verordnende Ärzte auf dieses Risiko hinweist und Leitlinien für die Auswahl der richtigen Patienten, die korrekte Dosierung und für das Risikomanagement bietet.

Das Programm soll ferner sicherstellen, dass Ärzte, die beabsichtigen, Lixiana zu verordnen, über den Therapiepass informiert sind und allen Patienten, die mit Lixiana behandelt werden, einen solchen Pass aushändigen und ihn mit den Patienten besprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Lixiana in den Verkehr gebracht wird, alle Ärzte, die Lixiana voraussichtlich verordnen werden, folgendes Aufklärungsmaterial erhalten:

- Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Verordnungsleitfaden für Ärzte
- Therapiepass

Der Verordnungsleitfaden für Ärzte soll folgende wichtige Informationen enthalten:

- Relevante Informationen über das Risiko für Blutungen
- Angaben zu der Patientenpopulation mit einem potenziell erhöhten Risiko für Blutungen
- Gegenanzeigen
- Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Risikopatienten, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, geringem Körpergewicht und gleichzeitiger Anwendung bestimmter P-gp-Inhibitoren
- Hinweise für die Umstellung von einer anderen Behandlung auf Lixiana oder umgekehrt
- Hinweise für chirurgische Eingriffe und andere invasive Behandlungsmaßnahmen und für ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung
- Management von Überdosierung und Blutungen
- Anwendung von Koagulationstests und deren Interpretation
- Der Hinweis, dass alle Patienten einen Therapiepass und eine Beratung erhalten sollten im Hinblick auf:
 - Die Anzeichen und Symptome von Blutungen und wann ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist
 - Die Bedeutung der genauen Einhaltung der Therapie
 - Die Notwendigkeit, den Therapiepass stets bei sich zu tragen
 - Die Notwendigkeit, Ärzte darauf hinzuweisen, dass sie mit Lixiana behandelt werden, wenn sie sich einer Operation oder einem anderen invasiven Eingriff unterziehen müssen.

Der Therapiepass soll folgende wichtige Sicherheitsinformationen enthalten:

- Anzeichen oder Symptome von Blutungen und wann ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist
- Die Bedeutung der genauen Einhaltung der Therapie
- Die Notwendigkeit, den Therapiepass stets bei sich zu tragen

- Die Notwendigkeit, Ärzte darauf hinzuweisen, dass sie mit Lixiana behandelt werden, wenn sie sich einer Operation oder einem anderen invasiven Eingriff unterziehen müssen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da neben der in der Zulassung für Edoxaban (Lixiana®) definierten Gruppe „Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien“ keine weiteren Gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Lixiana® (Edoxaban) zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (*on-label-use*) zu sichern. Angaben und Maßnahmen zur Risiko-Minimierung („proposed risk minimization activities“) basieren generell auf dem EU-RMP, der im EPAR von Lixiana® (Edoxaban) veröffentlicht ist.

Die folgenden Angaben bezüglich aller Maßnahmen zur Risikominimierung sowie die entsprechenden tabellarischen Zusammenfassungen dieser Maßnahmen wurden dem EPAR zu Lixiana® (Edoxaban) entnommen.

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken [European Medicines Agency (EMA) 2015]

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
schwerwiegende identifizierte Risiken	Blutungen bedingt durch: <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentenwechselwirkungen in Kombination mit anderen bekannten Medikamenten, die für die Blutungsrisikoerhöhung bekannt sind (z.B. ASS, NSAD). • unzureichende Gabe von 60 mg Dosis/irrtümliche Dosierung von 60 mg z. B. in Kombination mit starken P-gp-Inhibitoren; bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht ≤ 60 kg; und bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-50 ml/min)
schwerwiegendes potentiell Risiko	Leberfunktionsstörung
schwerwiegendes potentiell Risiko	Trend zur reduzierten Wirksamkeit bei NVHF Patienten mit hoher Kreatinin Clearance
fehlende Information	Fehlen von Antidot
fehlende Information	Pädiatrischer Einsatz
fehlende Information	Reproduktionstoxizität und Teratogenität (Schwangerschaft & Laktation)
fehlende Information	Patienten mit Leberinsuffizienz
fehlende Information	Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min oder Dialysepflicht)
fehlende Information	Patienten mit mechanischen Herzklappen
fehlende Information	Kombination mit Dualer Anti-Plättchen-Therapie
fehlende Information	Off-Label-Gebrauch in europäischen Populationen oder Anwendungsgebieten außerhalb der in der Europäischen SmPC zugelassenen Indikationen

Tabelle 3-27: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan [European Medicines Agency (EMA) 2015]

Studie/ Maßnahmentyp, Titel und Kategorie (1-3)*	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum für Abgabe von Zwischen- /Endberichten (geplant/tatsächlich)
Arzneimittel- Anwendungs- Studie: Beschreibung des aktuellen Verschreibungs- verhaltens und Beurteilung von "Off-Label"- Gebrauch (Kategorie 3)	aktuellen Verschreibungsverhaltens und Beurteilung von "Off- Label"-Gebrauch in Europa	"Off-Label"- Gebrauch	[geplant]	Studiendesign: Protokoll für EMA Kommentierung innerhalb von 3 Monaten nach Marktzulassung von Edoxaban. Studiendurchführung und Abschlussbericht innerhalb von 18 Monaten nach EMA- Protokoll- Zustimmung und frühestens 1 Jahr nach Markteinführung und ergebnisabhängige Wiederholung nach einem Jahr in mindestens den 5 großen EU-Märkten
PASS: Nicht Interventionelle Studie zu Edoxaban in der klinischen Routine (Praxis) bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (ETNA-AF- Europe) (Kategorie 3)	Erhebung von "real-world" Sicherheitsdaten zu Blutungsereignissen inkl. intrakraniellen Hämorrhagien. Arzneimittel bedingte Nebenwirkungen wie hepatische Nebenwirkungen, kardiovaskuläre (KV) und Gesamtmortalität bei VHF- Patienten, welche mit Edoxaban bis zu 4 Jahren behandelt werden. Des Weiteren werden Subgruppenanalysen in predefinierten Patientenpopulationen - wie Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung - durchgeführt.	Sicherheit von Edoxaban in der klinischen Praxis	[geplant]	Durchführung entsprechend der Protokoll- Zustimmung der Behörden. Abgabe des kompletten Studienprotokolls innerhalb der 3 Monate der positiven CHMP Begutachtung. Zwischenberichte: regelmäßige Zwischenberichte, jährliche Daten- Momentaufnahmen, gepoolte Sicherheitsdaten- analyse nach 1,5 Jahren (in Kombination von ETNA-VTE-Europe). Abschlussbericht Q4 2021
Nicht Interventionelle Studie zur	Das (zusätzliche) Primäre Ziel besteht in der Sammlung von "real-world"-	Sicherheit von Edoxaban in der klinischen Praxis	[geplant]	Durchführung entsprechend der Protokoll-

<p>Edoxaban-Therapie in klinischer Routine (Praxis) bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie in Europa (ETNA-VTE-Europe) (Kategorie 3)</p>	<p>Sicherheitsdaten zu Blutungsereignissen, Arzneimittel bedingte Nebenwirkungen wie hepatische Nebenwirkungen und Mortalität (VTE-bedingt und Gesamtmortalität) bei VTE-Patienten, welche mit Edoxaban behandelt werden. Des Weiteren werden Subgruppenanalysen in predefinierten Patientenpopulationen - wie Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung - durchgeführt. Das Primärziel ist die Analyse der Gesamtrate der symptomatischen VTE-Folgeereignisse während einer gesamten Beobachtungsperiode von 18 Monaten bei nicht vorgewählten Patienten mit akuter VTE.</p>	<p>Folgeereignisse von VTE in klinischer Praxis</p>		<p>Zustimmung der Behörden. Abgabe des kompletten Studienprotokolls innerhalb der 3 Monate der positiven CHMP Begutachtung. Angenäherte Zwischenberichte; regelmäßige Zwischenberichte, jährliche Daten-Momentaufnahmen, gepoolte Sicherheitsdaten-analyse nach 1,5 Jahren (in Kombination von ETNA-VF-Europe). Abschlussbericht Q2 2020</p>
<p>Diese Studie ist gefördert durch die Firma Portola und unterstützt vom Antragsteller: Eine randomisierte, doppel-blinde, Vehikel-kontrollierte, Multi-Dosis Studie zur Bewertung der Sicherheit, Tolerabilität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der intravenösen Applikation von PRT064445 nach Dosierung bis (Erreichung) des "Steady State" mit Edoxaban. (Kategorie 3)</p>	<p>Feststellen, ob PRT064445 den Effekt von Faktor Xa Inhibitoren umkehren kann.</p>	<p>Umkehrbarkeit des Effekts von Edoxaban bei Menschen</p>	<p>laufend</p>	<p>Noch zu Bestimmen</p>
<p>Diese Studie ist gefördert durch die Firma Perosphere und unterstützt vom Antragsteller: Eine "randomisierte Phase II-Studie mit sequenziellen</p>	<p>Feststellen, ob PER977 effektive die Wirkung von Faktor-IIa- und Faktor-Xa-Inhibitoren umkehren kann.</p>	<p>Umkehrbarkeit des Effekts von Edoxaban bei Menschen</p>	<p>laufend Abschluss ist für Dezember 2014 erwartet</p>	<p>CSR geplant für Juli 2015</p>

<p>Gruppen zur Evaluation der aufsteigenden Umstellungen Dosierungen von PER977 bei Studienteilnehmern mit einer Edoxaban-"Steady State"-Dosierung und Antikoagulation mit Edoxaban im Anschluss nach der PER977 Umstellung" (Kategorie 3)</p>				
<p>Stago plant die Durchführung einer Registrierungsstudie im März 2015. Es ist geplant den Anti-FXa Assay in Q1 2016 für die CE-Zertifizierung einzureichen. Die kommerziell Verfügbarkeit der Assays wird für Q2 2016 geplant (Kategorie 3)</p>	<p>Entwicklung eines kommerziellen, kalibrierten, quantitativen Anti-Faktor-Xa Assays</p>	<p>Messung von Edoxaban-spiegel in Menschen</p>	<p>Kommerziell verfügbarer Anti-Faktor-Xa-Assay ist geplant. Voraussichtlich Q2 2016</p>	

Tabelle 3-28: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung [European Medicines Agency (EMA) 2015]

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung
Blutungen	Fachinformation/Gebrauchsanweisung Verschreibungspflichtige Medikamente (POM)	Schulungsmaterial inkl. - Orientierungshilfe für Verschreiber - Notfallausweis für Patienten
Leberfunktionsstörungen	Fachinformation/Gebrauchsanweisung POM	keine
Trend zur reduzierten Wirksamkeit bei NVHF Patienten mit hoher Kreatinin Clearance	Fachinformation POM	keine
fehlende Informationen	Fachinformation/Gebrauchsanweisung POM	Schulungsmaterial inkl. - Orientierungshilfe für Verschreiber

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Update der ESC-Leitlinie für das Management des Vorhofflimmerns [Camm 2012] wurde der im Jahr 2012 vorliegende Kenntnisstand zu den verfügbaren NOAK Elikvis® (Apixaban), Pradaxa® (Dabigatran) und Xarelto® (Rivaroxaban) ausführlich dargelegt. Die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung aus den Fachinformationen dieser Medikamente wurden weitestgehend aufgegriffen. Im Detail wird im Abschnitt „4.4. Praktische Erwägungen“ der Leitlinie auf die Problematik bei der Verschreibung der NOAK bei sehr alten Patienten eingegangen, auf die Umstellung von VKA auf NOAK, die Bedeutung der Compliance bzw. Adhärenz wegen der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit der NOAK, das Vorgehen bei Nierenfunktionsstörungen, den Einsatz von Gerinnungstest zur Abschätzung der Stärke der Antikoagulation, die Abwesenheit von spezifischen Antidotem und den hilfswisen Einsatz von verfügbaren Gerinnungsfaktoren bei Blutungen, das perioperative Management, die Möglichkeit einer Kardioversion bzw. Ablation unter NOAK-Behandlung, den Einsatz bei

Patienten während der Kardioversion bzw. der Katheterablation, sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, oder aktuellem Schlaganfall unter der NOAK-Behandlung.

Spezifische Empfehlungen der Leitlinien in Hinblick auf die qualitätsgesicherte Anwendung für die NOAK werden in Hinblick auf die Bedeutung der Nierenfunktion der Patienten mit Vorhofflimmern gegeben. Vor der Verordnung eines NOAK wird die Bestimmung der Nierenfunktion bei allen Patienten empfohlen. Bei Patienten mit einer normalen bzw. leichten Einschränkung der Nierenfunktion wird die Überprüfung der CrCl einmal im Jahr, bei Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion 2-3-mal pro Jahr empfohlen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenz B). [Camm 2012] Bei einzelnen NOAK wird bei einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) gemäß den Fachinformationen eine Verringerung der Dosis empfohlen. [Bayer Pharma AG 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

Des Weiteren wird in den aktualisierten Leitlinien eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Risikos der Blutungen empfohlen, wobei der zur Abschätzung des Blutungsrisikos den HAS-BLED-Score eingesetzt werden soll (Empfehlungsgrad IIa, Evidenz A). [Camm 2012]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Aufgrund der konsistenten Ergebnisse von Edoxaban in der zulassungsrelevanten Studie für Patienten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren ist bei indikationsgemäßem Einsatz unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (siehe auch Modul 4 A, Abschnitt 4.3). Konsequenterweise gibt es auch keine unterschiedlichen Anforderungen an verschiedene Patientengruppen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben basieren auf den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung in der Produktinformation zu Lixiana® (Edoxaban) und dem EPAR sowie den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinien. Als Quellen wurden die Zulassungsdokumente (siehe Modul 5) sowie die Ergebnisse einer händischen Suche herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
3. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D. 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 (inklusive Corrigendum). Eur. Heart J. 2012; 33(21): 2719-2747.
4. 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.
5. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report: Lixiana. Procedure No. EMEA/H/C/002629/0000 [online]. Stand: 23.04.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf [Zugriff: 13.07.2015]. 2015.