

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Edoxaban (Lixiana®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 3 B

*Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT)
und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von
rezidivierenden TVT und LE*

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

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	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
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.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT anhand des validierten Wells-Score [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010]....	15
Tabelle 3-2: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE anhand validierter Scores (revidierter Genfer-Score bzw. Wells-Score) [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Le Gal 2006, Wells 1998]	16
Tabelle 3-3: Vergleich des Anteils der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) verschiedener NOAK	27
Tabelle 3-4: Substantielles Risiko von Medikamenteninteraktionen unter VKA am Beispiel von Marcumar® (Phenprocoumon) [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]	29
Tabelle 3-5: Pharmakokinetische Kenngrößen der NOAK.....	33
Tabelle 3-6: Übersicht zu den unterschiedlich empfohlenen Dosierungen und erforderlichen Dosisanpassungen der einzelnen NOAK.....	36
Tabelle 3-7: Geschätzte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2015 bis 2020	48
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels	73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-17: 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).....	78
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80
Tabelle 3-19: Übersicht zur Dosierung bei NVAF und VTE (TVT und LE)	87
Tabelle 3-20: Umstellung.....	87

Tabelle 3-21: Auflistung der Nebenwirkungen in den Anwendungsgebieten NVAF und VTE	99
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken [European Medicines Agency (EMA) 2015]	106
Tabelle 3-23: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan [European Medicines Agency (EMA) 2015]	107
Tabelle 3-24: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung [European Medicines Agency (EMA) 2015]	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Entstehung einer Lungenembolie aus einer tiefen Venenthrombose [Daiichi Sankyo Deutschland GmbH].....	14
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei klinischem Verdacht auf TVT oder LE, modifiziert nach [Goldhaber 2012].....	17
Abbildung 3: Anatomisches Ausmaß der Lungenembolie nach Definition der HOKUSAI-VTE-Studie (modifiziert nach [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]).....	18
Abbildung 4: Drei Phasen der VTE mit entsprechender Standardbehandlung (modifiziert nach [Goldhaber 2012])	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AF	<i>Atrial Fibrillation</i> (Vorhofflimmern)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPLIFY	<i>Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy</i>
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich-Medizinischen Fachgesellschaften
CHIRONE	<i>The Cerebral Haemorrhage in patients Restarting Oral Anticoagulant Therapy Study</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C _{max}	Maximale Konzentration
CrCl	<i>Creatinine Clearance</i> (Kreatinin Clearance)
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CYP	Cytochrom P 450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DVT	<i>Deep Vein Thrombosis</i> (tiefe Venenthrombose)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ENGAGE AF-TIMI 48	<i>Effective aNticoaGulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</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
KS	Kompressionssonographie
KV	Kassenvereinigung
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
MS-Spiral-CTA	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie-Angiographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	<i>N-Terminal-pro Brain Natriuretic Peptide</i>
NVAF	<i>Non-valvular atrial fibrillation</i> (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTC	<i>Over The Counter</i>
PE	<i>Pulmonary Embolism</i> (Lungenembolie)
pg	Pikogramm
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PT	Prothrombinzeit
PTS	Postthrombotisches Syndrom
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RIETE	<i>Registry of Patients with Venous Thromboembolism</i>
r-FVIIa	Rekombinanter Faktor VIIa
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TEP	Totalendoprothese
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)
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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Initialbehandlung (Antikoagulation) einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Lungenembolie (LE) sind niedermolekulare Heparine (NMH), die für diese Indikation zugelassen sind (z. B. Enoxaparin).

Die ZVT zur (parallel einzuleitenden) Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE bei Erwachsenen sind Vitamin-K-Antagonisten (VKA). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

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 (Beratungsgespräch, Vorgangsnummer: 2014-B-035). Gemäß diesem wurde die ZVT seitens des G-BA in Abstimmung mit dem Antragsteller festgelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ wurden für die Initialbehandlung von venösen Thromboembolien (VTE) seitens des G-BA die niedermolekularen Heparine als ZVT bestimmt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Edoxaban (Lixiana®) ist jedoch nicht für die Initialbehandlung venöser Thromboembolien zugelassen. Eine Initialtherapie mit Heparinen ist daher Voraussetzung für die Behandlung mit Edoxaban. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Für die parallel einzuleitende und nachfolgende Behandlung zur Verhinderung von VTE-Rezidiven (Sekundärprophylaxe) wurden zudem seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA festgelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

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. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 03.07.2015. 2015.

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

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

Venöse Thromboembolien (VTE) stellen eine schwere kardiovaskuläre Erkrankung dar, die ihren Ursprung in der Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einer tiefen Vene hat. Der Thrombus kann den Blutfluss teilweise oder vollständig unterbrechen, was zu einer Schädigung des Gefäßes und des umliegenden Gewebes führt. Unter dem Begriff VTE werden zwei klinische Entitäten zusammengefasst: die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE). [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Goldhaber 2012]

Pathophysiologie, Ursachen und Risikofaktoren

VTE sind häufig das Ergebnis dreier ursächlicher Faktoren: einer Gefäßwandschädigung, der gesteigerten Gerinnbarkeit des Blutes (Hyperkoagulabilität) und einer Stase, d. h. einer verminderten Fließgeschwindigkeit des Blutes. Diese Faktoren sind auch als Virchow-Trias bekannt. [Nüllen 2014]

Zahlreiche individuelle Risikofaktoren wurden für die VTE beschrieben, wobei man zwischen dispositionellen (meist patientenbezogenen) und expositionellen (meist temporären, z. B. Operationen) Faktoren unterscheidet. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] VTE gelten als „provoziert“, wenn ein temporärer bzw. reversibler Risikofaktor innerhalb der letzten sechs Wochen bis drei Monate vor der Diagnose vorliegt (z. B. Immobilisation, Verletzung, chirurgischer Eingriff, Infektion, Schwangerschaft und postpartale Phase) und als „nicht provoziert“, wenn dies nicht der Fall ist. [Kearon 2014, Konstantinides 2014] Auch wenn sich VTE spontan manifestieren können (idiopathische bzw. „nicht provozierte“ Form), treten sie oft bei Patienten mit erworbenen oder angeborenen Risikofaktoren auf. [Anderson 2003]

Generell sind TVT und LE mit denselben Risikofaktoren vergesellschaftet. [Goldhaber 2012] Diese können vorübergehend auftreten, aber auch dauerhaft – unter anderem bei Vorliegen einer Krebserkrankung oder im hohen Alter - vorliegen, wobei letztere Faktoren nicht per Definition zu „provozierten“ Ereignissen führen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VTE steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren. Bestimmte Faktoren (Frakturen der Hüfte oder des Oberschenkels, Hüft- oder Kniegelenksersatz, größere Verletzung oder Operation,

Verletzung der Wirbelsäule) sind mit einem besonders hohen VTE-Risiko assoziiert. [Anderson 2003]

Klinische Manifestation der VTE

Bei der TVT bildet sich ein Thrombus im tiefen Venensystem. Prinzipiell kann sich ein Thrombus in nahezu allen Körperregionen des Venensystems bilden, wie den Armen, im Mesenterium und Gehirn; allerdings manifestiert er sich mit 80 % der Fälle am häufigsten in den tiefen Beinvenen der unteren Extremitäten. [Tait 2012] Die meisten TVT verlaufen asymptomatisch und lösen sich spontan binnen 72 Stunden auf. Bei den symptomatischen TVT dehnen sich die Thromben in etwa 25 % der Fälle binnen einer Woche in die poplitealen (Knie-), femoralen (Oberschenkel-) oder iliofemorale (Becken-), Venen aus. [Kearon 2003]

Oft löst sich ein Thrombus in den tiefen Venen und wird als Embolus über die großen Venen ins Herz und anschließend in den Lungenkreislauf geschwemmt. Dort kann er, je nach Größe, kleinere oder größere Lungenarterien verschließen und somit eine schwerwiegende Komplikation - die Lungen(arterien)embolie - auslösen (siehe Abbildung 1; ein Blutgerinnsel aus einer tiefen Beinvene gelangt mit dem venösen Blutstrom in die Lunge und verschließt dort eine Bronchialarterie); aber auch andere Arterien können von thromboembolischen Ereignissen betroffen sein. [Blann 2006, Goldhaber 2012] Generell besteht eine enge Beziehung zwischen TVT- und LE-Ereignissen: 40-50 % der Patienten mit einer symptomatischen TVT haben auch eine LE, und bei ca. 70 % der Patienten mit symptomatischer LE findet sich auch eine TVT. [Kearon 2003] Proximale TVT sind gefährlicher als distale TVT, da sie eher zu LE führen. [Kearon 2003]

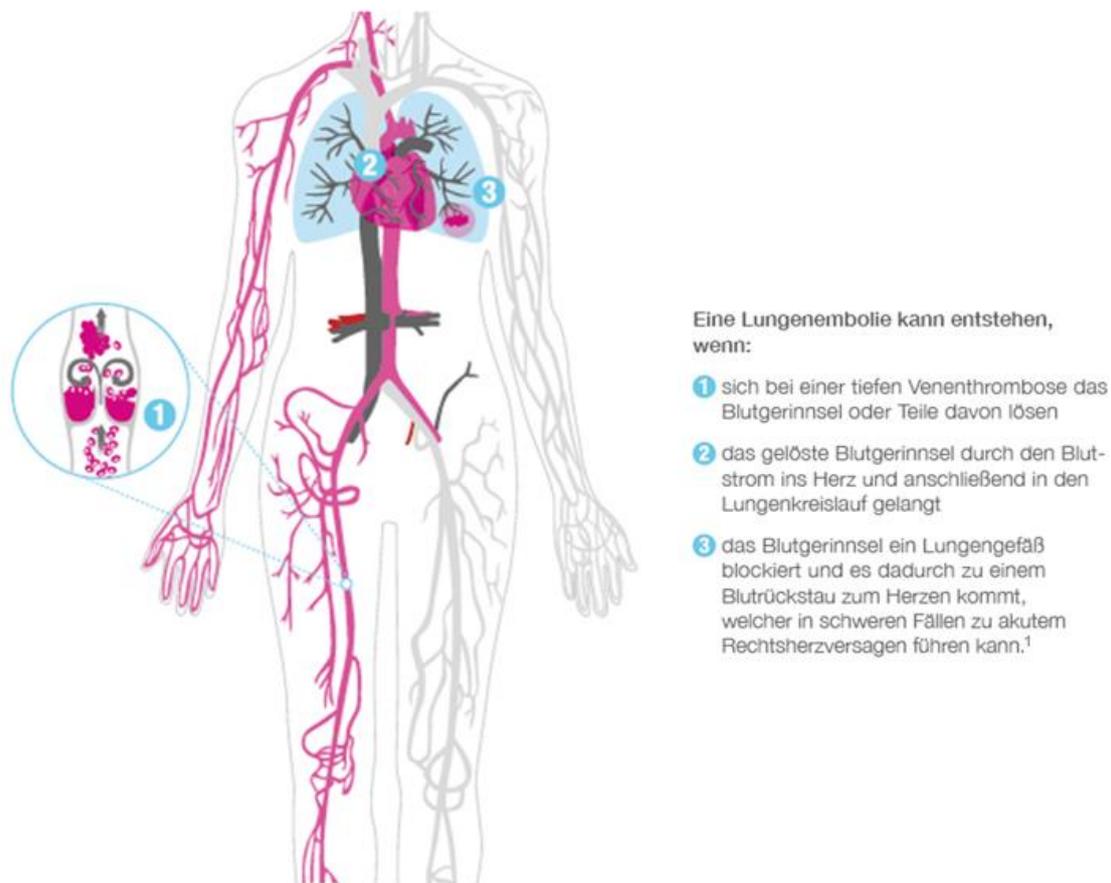


Abbildung 1: Entstehung einer Lungenembolie aus einer tiefen Venenthrombose [Daiichi Sankyo Deutschland GmbH]

¹ Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.; verfügbar unter URL: www.risiko-thrombose.de (letzter Zugriff Feb. 2015)

Die Symptomatik einer TVT hängt von der Lokalisation und der Größe des Thrombus ab. Isolierte TVT in der Wade (d. h. distal lokalisiert) sind in der Hälfte der Fälle asymptomatisch, während umgekehrt 80 % der symptomatischen TVT die proximalen Venen einschließen. [Kearon 2003] Die typischen Symptome sind oft unspezifisch und äußern sich in Form einer Schwellung, Rötung, Erwärmung und Schmerzen im betroffenen Bein. Sie werden daher in Abgrenzung zu anderen Erkrankungen (wie z. B. Hautinfektion, Muskelschmerz) oft nicht richtig diagnostiziert. [Goldhaber 2012]

Eine LE kann ebenfalls asymptomatisch verlaufen (vor allem bei kleinen Emboli), aber auch unspezifische Symptome, wie Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust, hervorrufen. Größere Emboli können hämodynamisch wirksam werden und zu arterieller Hypotonie, Synkopen oder sogar zum Herzstillstand führen. Gemäß der aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) werden Patienten mit einer LE in Abhängigkeit von den Risikomarkern für eine frühe Mortalität (Schock oder persistierende arterielle Hypotonie) in eine Hochrisiko- oder Nicht-Hochrisikogruppe kategorisiert. [Konstantinides 2014]

Die häufigste Langzeitkomplikation der VTE stellt das postthrombotische Syndrom (PTS) dar, das sich innerhalb von zwei Jahren bei 20 bis 60 % der Patienten entwickelt. [Kahn 2004b] Das PTS kann mit Varikose, Ödemen, Ulzeration, Lipodermalklerose und Hyperpigmentation assoziiert sein. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Prandoni 2009]

Diagnostik

Im Hinblick auf die variable klinische Ausprägung der VTE kann die Diagnostik nicht auf eine klinische Untersuchung beschränkt werden. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Goldhaber 2012] Es empfiehlt sich daher ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen, um auf Basis von klinischer Anamnese, klinischer Untersuchung und Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer VTE abzuschätzen (siehe Tabelle 3-1). Neben der Untersucher-basierten empirischen Beurteilung können Scores - wie der Wells-Score (für TVT und LE) bzw. der revidierte Genfer-Score (für LE) - dazu beitragen, auf strukturierte Weise die Erfordernis für weitere Untersuchungen zu beurteilen (siehe Tabelle 3-2). [Konstantinides 2014, Le Gal 2006, Scarvelis 2006, Wells 1998]

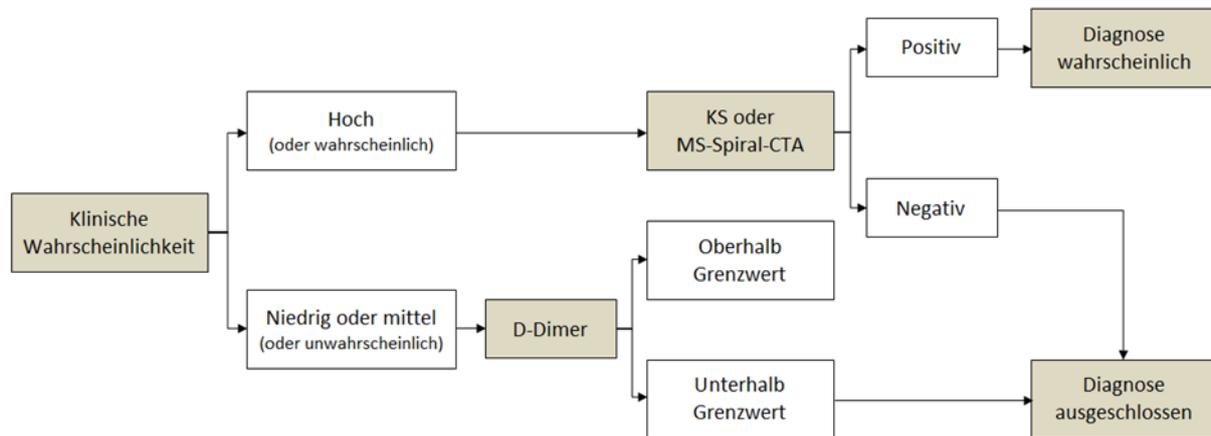
Tabelle 3-1: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT anhand des validierten Wells-Score [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010]

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	10
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Schwellung des Unterschenkels > 3 cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
Score $\geq 2,0$: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch; Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch	

Tabelle 3-2: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE anhand validierter Scores (revidierter Genfer-Score bzw. Wells-Score) [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Le Gal 2006, Wells 1998]

Revidierter Genfer-Score		Wells-Score	
Variable	Punkte	Variable	Punkte
<i>Risikofaktoren</i>		<i>Risikofaktoren</i>	
Alter > 65 Jahre	+1		
Frühere TVT oder LE	+3	Frühere TVT oder LE	+1,5
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	+2	Frische Operation oder Immobilisation	+1,5
Aktive Krebserkrankung	+2	Krebserkrankung	+1
<i>Symptome</i>		<i>Symptome</i>	
Einseitiger Beinschmerz	+3		
Hämoptyse	+2	Hämoptyse	+1
<i>Klinische Zeichen</i>		<i>Klinische Zeichen</i>	
Herzfrequenz		Herzfrequenz	+1,5
75-94 Schläge pro Minute	+3	> 100 Schläge pro Minute	
≥ 95 Schläge pro Minute	+5		
Schmerz bei Palpation entlang der tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	+4	Klinische Zeichen einer TVT	+3
		<i>Klinische Einschätzung</i>	
		Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als LE	+3
<i>Klinische Wahrscheinlichkeit</i>		<i>Klinische Wahrscheinlichkeit</i>	
niedrig	0 bis 3	niedrig	0 bis 1
mittel	4 bis 10	mittel	2 bis 6
hoch	≥ 11	hoch	≥ 7
		Klinische Wahrscheinlichkeit (dichotomisiert)	
		LE unwahrscheinlich	0 bis 4
		LE wahrscheinlich	> 4
LE = Lungenembolie, TVT = Tiefe Venenthrombose			

Die Befunde aus der klinischen Untersuchung und die ermittelte Wahrscheinlichkeit werden mit Hilfe eines diagnostischen Algorithmus hinsichtlich des Vorliegens einer TVT oder LE weiter abgeklärt (siehe Abbildung 2). Eine zentrale Rolle spielen dabei der D-Dimer-Bluttest, d. h. der Nachweis bestimmter Spaltprodukte aus Fibrin als direkte Biomarker für eine Fibrinolyse, sowie bildgebende Verfahren.



KS = Kompressionssonographie, MS-Spiral-CTA = Mehrschicht-Spiral-Computertomographie-Angiographie

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei klinischem Verdacht auf TVT oder LE, modifiziert nach [Goldhaber 2012]

Falls die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer VTE niedrig oder mittel ist, sollte der Bluttest zum Nachweis von D-Dimeren eingesetzt werden. Das negative Ergebnis dieses Tests hat einen hohen Erkenntniswert für den Ausschluss einer LE und - in geringerem Maße - für den Ausschluss einer TVT. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] Bei Patienten mit hoher VTE-Wahrscheinlichkeit erfolgen unter Auslassung des Tests auf D-Dimere weitere Untersuchungen. Auch für Patienten mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit, aber gleichzeitig positivem Test auf D-Dimere, ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Goldhaber 2012]

Im zweiten Diagnoseschritt werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Kompressionssonographie ist die Methode der Wahl zum Nachweis und Ausschluss einer symptomatischen Beinvenenthrombose. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] Zur Diagnostik einer LE ist die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie-Angiographie (MS-Spiral-CTA) die Methode der Wahl. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Konstantinides 2014] Ferner kommen eine Reihe weiterer bildgebender Verfahren, wie die Lungenszintigraphie, Magnetresonanztomographie, Pulmonalisangiographie, und transthorakale Echokardiographie zur Diagnosesicherung in Frage. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Konstantinides 2014]

Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf das Vorliegen einer LE zwischen hämodynamisch instabilen und stabilen Patienten unterschieden werden. Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit persistierender arterieller Hypotonie oder Schock und somit hohem klinischen Risiko ist eine sofortige kausale Therapie für die Prognose entscheidend. Im Fall einer massiven LE mit akuter rechtsventrikulärer Dysfunktion ist diese generell mittels einer transthorakalen Echokardiographie leicht und zuverlässig erkennbar. Regelmäßig gilt die Kombination aus klinischer Instabilität und rechtsventrikulärer Dysfunktion als Beweis für das Vorliegen einer massiven LE, sodass in diesem Fall unverzüglich (auch ohne Vorliegen des Ergebnisses aus dem MS-Spiral-CTA) mit der Therapie begonnen werden sollte (siehe Abbildung 3). [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Konstantinides 2014]

- begrenzt
 - ≤ 25 % der Gefäße eines einzelnen Lungenlappens
- mittel
 - >25 % der Gefäße eines einzelnen oder mehrerer Lungenlappen, aber ≤ 25 % der gesamten Lungengefäße
- massiv
 - mehrere Lappen, ≥ 25 % der gesamten Lungengefäße



Abbildung 3: Anatomisches Ausmaß der Lungenembolie nach Definition der HOKUSAI-VTE-Studie (modifiziert nach [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013])

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion ist die optimale Therapieoption noch ungeklärt. Kardiale Biomarker, wie das natriuretische Peptid NT-proBNP (*N-Terminal-pro Brain Natriuretic Peptide*), gelten als vielversprechende Parameter für die weitere Risikostratifizierung sowohl bei hämodynamisch stabilen als auch instabilen Patienten. Patienten mit einer Konzentration des NT-proBNP ≥ 500 pg/ml gelten als Hochrisikogruppe. [Klok 2008] Das NT-proBNP weist als Biomarker eine hohe prognostische Sensitivität auf und einen ausgezeichneten negativ-prädiktiven Wert. [Klok 2008] Allerdings reicht nach heutigem Kenntnisstand ein erhöhter proBNP-Spiegel allein nicht aus, um eine intensivere Therapie der LE (über die Antikoagulation hinaus) in der Akutphase zu rechtfertigen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] Falls der Patient allerdings klinisch stabil und die klinische Wahrscheinlichkeit für eine LE niedrig

oder mittel ist, sollte zunächst zuerst der D-Dimer-Test als Entscheidungshilfe verwendet werden.

Rezidive und Folgeerkrankungen nach VTE

Venöse Thromboembolien führen in zahlreichen Fällen zu Folgeerkrankungen und somit zu einer chronischen Morbidität. Vorrangig zu nennen sind die Rezidive einer VTE, die Entwicklung eines PTS sowie die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). [Galie N. 2009]

- Das Rezidivrisiko innerhalb von zehn Jahren nach einer erstmaligen symptomatischen VTE ist hoch. [Prandoni 2009] In einer Meta-Analyse, die 13 prospektive Kohortenstudien und 56 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einschloss, hatten 3,3 % (95 %-KI: [2,5; 4,2]) der Patienten mit symptomatischer VTE unter Therapie mit Antikoagulanzen nach sechs Monaten ein VTE-Rezidiv (mit tödlichem Verlauf bei 0,5 %; 95 %-KI [0,3; 0,7]). Nach Absetzen der Antikoagulanzen lag die Rate der VTE-Rezidive bei 7,6 % (95 %-KI [6,2; 9,2]) und die Rate der tödlichen Rezidive bei 0,3 % (95 %-KI [0,1; 0,4]) bezogen auf 100 Patientenjahre. [Carrier 2010]
- Das PTS als chronische Komplikation betrifft etwa 30-50 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach dem ersten TVT-Ereignis, wobei 10 % der PTS schwer verlaufen. [Prandoni 2009] Durch den erhöhten Druck und die Stauung im venösen Gefäßsystem kommt es dabei zu einer dauerhaften Schädigung der Venenklappen und zu einem Reflux. Die Drainagestörung ist gleichbedeutend mit einer ambulatorischen venösen Hypertonie, d. h. dem Ausfall der Volumen- und Druckreduktion beim Gehen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] Diese chronische venöse Insuffizienz manifestiert sich klinisch als Schwellung des Beines (Ödembildung), durch Hautveränderung des Unterhautgewebes, Unterschenkelgeschwüre (*Ulcus cruris venosum*) und Stauungen im durch den Thrombus belasteten Bein.
- Bei bis zu 9 % der Patienten mit einer LE entwickelt sich in der Folge eine CTEPH. [Dentali 2009, Pengo 2004, Piazza 2011] Sie ist durch einen erhöhten Blutdruck im sogenannten „kleinen Kreislauf“ gekennzeichnet. Im Normalfall weist der Lungenkreislauf verglichen mit dem großen Körperkreislauf (120/80 mmHg) einen viel niedrigeren Blutdruck (20/8 mmHg) auf. Zudem sind die Gefäße im Lungenkreislauf dünnwandiger und somit druckempfindlicher. Eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks über 25 mmHg (Schwellenwert für pulmonale arterielle Hypertonie) führt zur Hypertrophie und zum *Remodelling* dieser Gefäße sowie zu einer chronischen Belastung des rechten Ventrikels. Die Lebenserwartung der Patienten mit CTEPH beträgt nur wenige Jahre, insofern der Thrombus nicht chirurgisch entfernt werden oder – seit kurzem verfügbar – mit Hilfe einer medikamentösen Therapie behandelt werden kann. [Olsson 2014]

Einfluss auf die Lebensqualität

Die VTE und ihre Folgeerkrankungen PTS und CTEPH führen zu deutlichen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. [Kachroo 2012, Kahn 2004a] In einer international in Belgien, Frankreich, Italien und Kanada durchgeführten Kohortenstudie an 1.531 ambulant behandelten Patienten, die eine chronisch venöse Erkrankung mit und ohne vorausgegangener VTE aufwiesen, war VTE ein unabhängiger Prädiktor für schlechtere Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36-Fragebogens sowie krankheitsspezifischer Erhebungsbögen. [Kahn 2004a] In weiteren Studien wurde anhand des SF-36-Fragebogens gezeigt, dass eine reduzierte Lebensqualität sowohl bei Patienten mit LE als auch bei Patienten mit TVT vorlag. [Hedner 2004, Klok 2010] Gemessen anhand des körperlichen Summenscores des SF-12-Fragebogens hatten Patienten mit einer LE, verglichen mit Patienten mit einer TVT, stärkere Einschränkungen. [Lukas 2009]

Einfluss auf die Mortalität

VTE-Ereignisse sind mit einer erheblichen Mortalität assoziiert. Bezüglich Schätzungen auf Basis einer Gesamtbevölkerung von 310 Millionen Menschen in den sechs europäischen Ländern Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Schweden, und Spanien wurde die Zahl der VTE-bedingten Todesfälle auf ca. 370.000 für das Jahr 2004 geschätzt. [Cohen 2007] Gemäß einer norwegischen Studie zum Risiko (*Hazard Ratio* [HR]) für vorzeitiges Versterben war dieses bei Vorliegen einer idiopathischen VTE um das 2,5-Fache und bei Krebspatienten mit VTE um das 13-Fache gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. [Naess 2007]

Generell hängt die Mortalität von der Ätiologie des VTE-Ereignisses ab; sie ist in den ersten Monaten nach dem Ereignis am höchsten. In einer Analyse des *Registry of Patients with Venous Thromboembolism* (RIETE) wurden 50 % der tödlichen LE innerhalb von fünf Tagen und 72 % innerhalb von zwölf Tagen nach dem ersten VTE-Ereignis dokumentiert. [Laporte 2008] Auch eine Analyse von Versicherungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen/Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Hessen aus den Jahren 2000 bis 2006 belegt, dass LE vor allem in den ersten Monaten nach dem Ereignis bzw. den zugehörigen Hospitalisierungen auftreten: Die Mortalität nach Auftreten einer LE betrug an Tag 28 nach der Entlassung 14 % sowie 22 % an Tag 180. [Kröger 2012b] In der Langzeitbetrachtung hängt das Mortalitätsrisiko vor allem davon ab, ob in der Folge Rezidive auftreten oder sich eine CTEPH manifestiert. Auch bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie beispielsweise höheres Alter und Begleiterkrankungen (z. B. Karzinome) sind die Sterblichkeitsraten deutlich erhöht. [López-Jiménez 2006, Sorensen 2000, Spencer 2008]

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Ein eindeutiger Zusammenhang besteht zwischen höherem Alter und der Prävalenz einer VTE: Das Risiko ist etwa ab dem 40. – insbesondere aber ab dem 65. – Lebensjahr deutlich erhöht. Dies wird unter anderem in dem revidierten Genfer-Risikoscore zum Ausdruck gebracht. [Le Gal 2006, Tapson 2008] Die Daten verschiedener Populations-basierter Studien ergeben, dass die Inzidenz von VTE zwischen den Geschlechtern variiert. [Goldhaber 2012] Es ist außerdem unumstritten, dass Frauen während der Schwangerschaft und vor allem

unmittelbar nach der Entbindung ein stark erhöhtes VTE-Risiko tragen. [Bates 2012, Heit 2005] Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva (insbesondere Präparate mit hohem Östrogengehalt) erhöht das Risiko einer VTE erheblich. [Bates 2012, Heit 2005]

Therapie

Die Therapie der Venenthrombose (TVT) zielt darauf ab, sowohl das Wachstum des Thrombus zu limitieren als auch das Auftreten einer LE sowie des postthrombotischen Syndroms zu verhindern. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010]

Grundsätzlich lässt sich die Behandlung der VTE in drei Phasen unterteilen: eine Initialphase, die frühe Erhaltungsphase und die langfristige Sekundärprophylaxe (> 3 Monate). Des Weiteren kann zwischen einer Standardbehandlung und einem neuen Behandlungsschema mit Nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (NOAK) unterschieden werden (siehe Abbildung 4). [Goldhaber 2012]

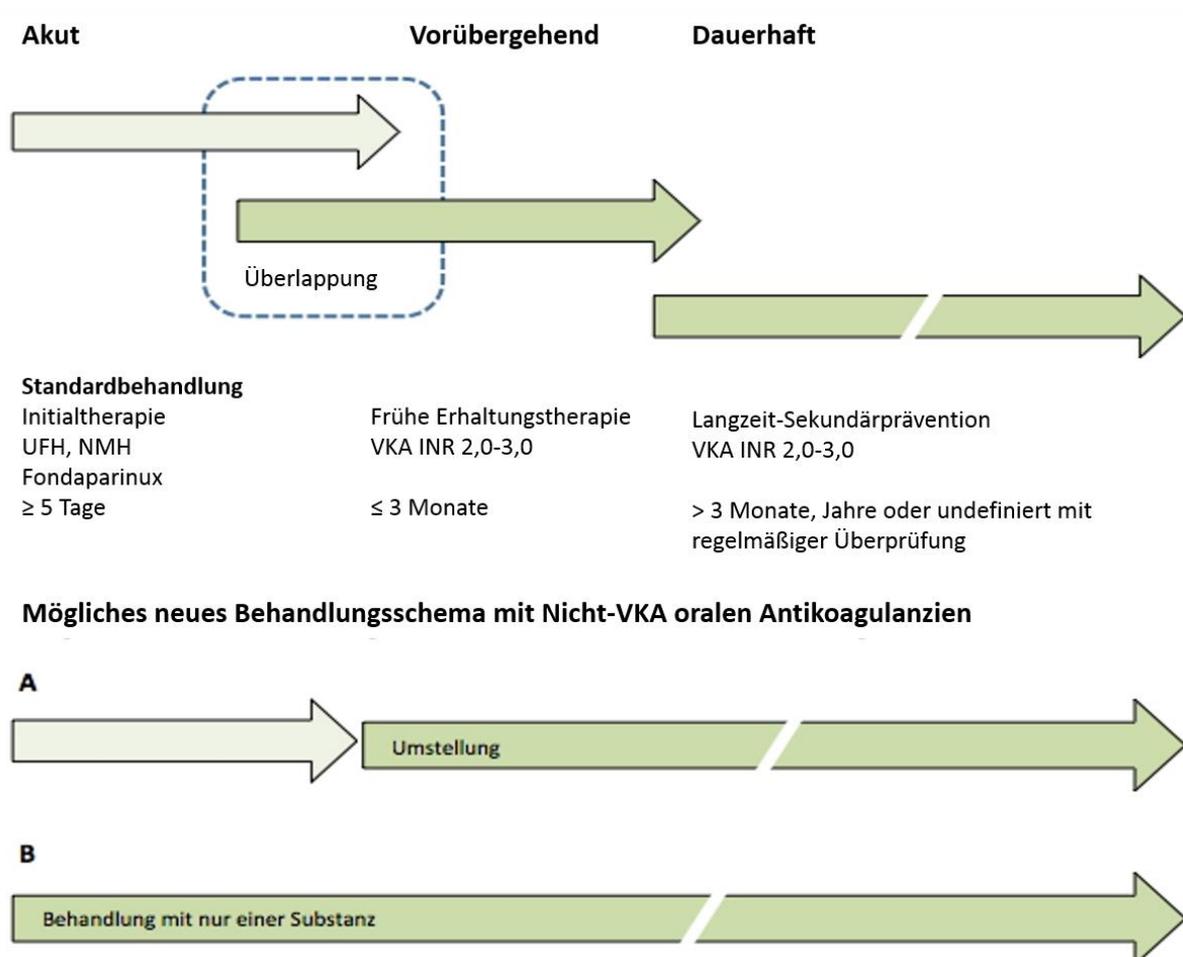


Abbildung 4: Drei Phasen der VTE mit entsprechender Standardbehandlung (modifiziert nach [Goldhaber 2012])

A und B zeigen mögliche neue Behandlungsschemata, die auf den RE-COVER-Studien mit Pradaxa® (Dabigatran; A) bzw. der EINSTEIN-DVT-Studie und der EINSTEIN-PE-Studie mit Xarelto® (Rivaroxaban; B) basieren.

INR = *International Normalized Ratio*, NMH = niedermolekulares Heparin, UFH = unfractioniertes Heparin, VKA = Vitamin-K-Antagonist (*American College of Chest Physicians*, Empfehlungsgrad IA).

Für die initiale therapeutische Antikoagulation werden vor allem niedermolekulare Heparine (NMH), seltener auch unfractionierte Heparine (UFH) oder Fondaparinux für mindestens fünf Tage angewendet. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Goldhaber 2012] Außerdem sind die oralen Faktor-Xa-Hemmer Eliquis® (Apixaban) und Xarelto® (Rivaroxaban) - ohne gleichzeitige Gabe von parenteralen Antikoagulanzen - in höheren Dosierungen für diese Phase der Therapie zugelassen. So sollen gemäß der Fachinformation von Eliquis® (Apixaban) in den ersten sieben Tagen zweimal täglich 10 mg verabreicht werden, anschließend erfolgt die Gabe von 5 mg zweimal täglich. Bei einer Behandlung mit Xarelto® (Rivaroxaban) werden an den Tagen 1-21 zweimal täglich 15 mg verabreicht, gefolgt von 20 mg einmal täglich. [Bayer Pharma AG 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014]

Direkt nach der Diagnosesicherung der VTE werden im Falle einer geplanten VKA-Therapie zusätzlich zu den niedermolekularen Heparinen VKA verabreicht (frühe Erhaltungsphase über mindestens drei Monate). Da die VKA 5-7 Tage bis zum vollen therapeutischen Effekt benötigen, werden in diesem Zeitraum parenterale und orale Antikoagulanzen überlappend verordnet. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Kröger 2012a] Die parenteralen Antikoagulanzen (insbesondere NMH) werden erst dann abgesetzt, wenn der *International Normalized Ratio* (INR)-Wert im therapeutischen Zielbereich von 2,0-3,0 liegt. Statt den VKA kann auch der direkte Thrombinhemmer Pradaxa® (Dabigatran) in einer Dosierung von 300 mg/Tag (150 mg zweimal täglich) direkt im Anschluss an die parenterale Therapie eingesetzt werden. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]

In der langfristigen Sekundärprophylaxe werden vor allem VKA und neuerdings auch NOAK in Erhaltungsdosierungen eingesetzt. Bei Krebspatienten mit VTE werden anstelle von VKA und NOAK die NMH auch zur langfristigen Sekundärprophylaxe empfohlen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Guyatt 2012, Kearon 2012] Die Dauer der Behandlung in der langfristigen Sekundärprophylaxe hängt dabei vom individuellen Nutzen-Risiko-Profil eines betroffenen Patienten ab, wobei das Blutungs- und das Rezidivrisiko gegeneinander abzuwägen sind. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Guyatt 2012, Konstantinides 2014]

Für Patienten mit TVT/LE und transienten Risikofaktoren (wie Operation, Trauma oder Östrogeneinnahme) empfehlen die einschlägigen Leitlinien [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Konstantinides 2014] und das *American College of Chest Physicians* [Guyatt 2012] eine dreimonatige Therapie mit VKA. Auch für Patienten mit erster idiopathischer TVT/LE werden VKA über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten empfohlen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Guyatt 2012] Für Patienten mit einer zweiten idiopathischen TVT/LE werden VKA zur langfristigen Sekundärprophylaxe generell über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten empfohlen. [Guyatt 2012] Die deutschen AWMF-Leitlinien empfehlen bei diesem Patientenkollektiv eine zeitlich

unbefristete Antikoagulation, wobei die Notwendigkeit einer regelmäßigen Risiko-Nutzen-Analyse betont wird. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010]

In Ergänzung hierzu empfehlen die neuen Leitlinien der ESC bei Vorliegen einer LE initial eine parenterale Antikoagulanzientherapie in den ersten 5-10 Tagen mit überlappender Gabe von VKA oder alternativ NOAK. [Konstantinides 2014] Apixaban oder Rivaroxaban können als Initialtherapie gegeben werden oder nach 1-2-tägiger parenteraler Therapie (Apixaban über eine Woche bzw. Rivaroxaban über drei Wochen in erhöhter Dosierung). Insofern in einigen Fällen für die Sekundärprophylaxe eine verlängerte Antikoagulation über drei Monate hinaus oder sogar unbegrenzt erforderlich ist, soll das individuelle Risiko des Patienten für ein VTE-Rezidiv gegenüber einer Blutung abgewogen werden, um festzustellen, ob der Patient von einer verlängerten Sekundärprophylaxe profitiert. [Konstantinides 2014]

Bisher finden sich zu den NOAK in den deutschen Leitlinien noch keine Empfehlungen [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010], da diese zum Zeitpunkt der Veröffentlichung im Jahre 2010 in dieser Indikation in Deutschland noch nicht zugelassen waren. In diesem Zusammenhang erfolgt derzeit eine Überarbeitung der Leitlinien.

Die Notwendigkeit einer flexiblen, an den Patienten individuell angepassten Sekundärprophylaxe spiegelt sich auch im Design der mit Edoxaban durchgeführten HOKUSAI-VTE-Studie wider, die je nach Erfordernis des individuellen Patienten eine flexible Behandlungsdauer über einen Zeitraum von 3-12 Monaten ermöglichte. [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013] Zu jeder Visite des Patienten konnte somit eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt und die Dauer der Sekundärprophylaxe angepasst werden. Dies unterscheidet sich vom Design aller bisher mit anderen NOAK durchgeführten Studien (wie z. B. für Apixaban [Agnelli 2013], Dabigatran [Schulman 2009] bzw. Rivaroxaban [The EINSTEIN-PE Investigators. 2010, The EINSTEIN-PE Investigators. 2012]) bei denen – im Gegensatz zu den Leitlinien-Empfehlungen – fixe Behandlungszeiträume vorgegeben waren.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) benennt als Anwendungsgebiet für Edoxaban (Lixiana®) die „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Diese Patienten können – nach der Initialtherapie mit Heparinen (Akutphase) – im Zeitraum ab der frühen Erhaltungsphase mit Edoxaban behandelt werden. Die Zielpopulation wurde in der doppelblinden, multizentrischen pivotalen Phase-III-Studie HOKUSAI-VTE bei Patienten mit TVT und LE ausführlich untersucht, wobei ein Nichtunterlegenheitsdesign gewählt und die Patienten nach der Diagnose (TVT oder LE), begleitenden Risikofaktoren und der Notwendigkeit zur Edoxaban-Dosisreduktion stratifiziert wurden. [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013] Entsprechend dem aktuellen klinischen Behandlungsschema wurden die Patienten initial über mindestens fünf Tage mit Heparin behandelt und anschließend (ohne

überlappende Therapiephase) direkt auf Edoxaban umgestellt. Als Regeldosis erhielten die Patienten 60 mg Edoxaban einmal täglich. Bei 18 % der Patienten bestand aufgrund einer moderaten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance [CrCl] 30-50 ml/min), niedrigem Körpergewicht (geringer als 60 kg) oder Komedikationen mit den P-gp-Inhibitoren (zum Zeitpunkt der Randomisierung: Chinidin, Verapamil; während der Studie: Chinidin, Verapamil, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol) ein erhöhtes Blutungsrisiko, weshalb diese Patienten eine reduzierte Dosis von 30 mg Edoxaban einmal täglich einnahmen. Die Behandlungsdauer mit Edoxaban (bzw. dem VKA Warfarin als Vergleichstherapie) betrug mindestens drei Monate und maximal 12 Monate und richtete sich nach den klinischen Erfordernissen des Patienten (40 % der Patienten erhielten die Antikoagulation über den gesamten Zeitraum). Zu jeder Visite konnten so eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt und die Dauer der Sekundärprophylaxe angepasst werden. Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes (Inzidenz von adjudizierter symptomatischer Rezidiv-VTE, bestehend aus TVT oder tödlicher/nicht tödlicher LE) war Edoxaban der Warfarin-Therapie nicht unterlegen.

Durch die initiale Therapieeinleitung mit (NM) Heparin war es möglich, ein breites Spektrum an Patienten mit VTE in die Studie aufzunehmen, einschließlich Patienten mit schwerer Ausprägung der LE und TVT. Zudem wurden auch fragile Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und Patienten mit nicht provozierter VTE in die HOKUSAI-VTE-Studie eingeschlossen. In der Subgruppe der Hochrisikopatienten mit LE und rechtsventrikulärer Dysfunktion (definiert als NT-proBNP \geq 500 pg/ml, bzw. Verhältnis von rechts- zu linksventrikulärem Ausmaß [RV/LV Ratio \geq 0,9]) halbierte Edoxaban im Vergleich zu Warfarin das VTE-Rezidivrisiko.

Der primäre Sicherheitsendpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ trat unter Edoxaban verglichen mit Warfarin signifikant seltener auf. Dies galt auch für die besonders gefährlichen mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziierten intrakraniellen Blutungen.

Die HOKUSAI-VTE-Studie belegt mit einem praxisnahen flexiblen Design die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban bei einem breiten Spektrum an VTE-Patienten einschließlich schwerer Ausprägung von LE (z. B. hämodynamisch stabiler Patienten mit LE und rechtsventrikulärer Dysfunktion).

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.

Venöse Thromboembolien treten in der klinischen Praxis häufig auf und sind mit einer hohen Krankheitslast assoziiert. Auch bei Leitlinien-konformer und gemäß Fachinformation anwendungsgerechter Behandlung kommt es oft zu Rezidiven und Folgeerkrankungen, wie dem PTS bzw. der CTEPH. Ein therapeutischer Bedarf besteht somit hinsichtlich der folgenden Aspekte:

- Reduktion des Risikos für VTE-Rezidive und Folgeerkrankungen: Auch unter Dauertherapie mit Antikoagulanzen bzw. nach Absetzen dieser Therapie besteht ein substantielles Rezidivrisiko mit einer hohen Mortalitäts-/Morbiditätsrate.
- Reduktion der Häufigkeit von Blutungskomplikationen: Gemäß der Meta-Analyse von Carrier *et al.* hatten 2,1 % (95 %-KI [1,6; 2,6]) der Patienten mit symptomatischer VTE unter Therapie mit Antikoagulanzen nach sechs Monaten ein schweres Blutungsereignis („major bleeding event“). [Carrier 2010]

Als Standardtherapie für die orale Antikoagulation in der frühen Erhaltungsphase und langfristigen Sekundärprophylaxe von VTE werden die VKA sowie die NOAK eingesetzt. Alle Substanzen sind prinzipiell effektiv: Im Vergleich zu keiner Antikoagulation kann die Behandlung mit Warfarin das Risiko für ein VTE-Rezidiv um 95 % senken. Dies geht jedoch mit einer Erhöhung des Risikos für größere Blutungen einher. [Kearon 1999] Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts „symptomatische rezidivierende VTE“ war Rivaroxaban gegenüber VKA nicht unterlegen (HR = 0,68; 95 %-KI [0,443; 1,042], $p < 0,0001$; Test auf Nicht-Unterlegenheit). [Bayer Pharma AG 2014] Auch Apixaban zeigte sich hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes (*bestätigtes Wiederauftreten von symptomatischen VTE [nicht tödlicher TVT oder nicht tödlicher LE] oder VTE-bedingtem Tod*) nicht unterlegen (RR = 0,84; 95 %-KI [0,60; 1,18], $p < 0,0001$). [Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014] Dabigatran war ebenfalls dem Warfarin nicht unterlegen (HR = 1,44; 95 %-KI 0,78; 2,64)]. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014]

Limitationen der gegenwärtigen Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten

VKA werden seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung der TVT eingesetzt. In Deutschland wird fast ausschließlich Phenprocoumon verwendet [Hein L. 2014], in anderen Ländern auch Warfarin, Acenocoumarol, Fluindion und weitere. [De Caterina 2013] Die Anwendung von VKA stellt jedoch sowohl für den Arzt als auch für den Patienten eine große Herausforderung dar, insbesondere bedingt durch folgende Einschränkungen:

- Enges therapeutisches Fenster bei hoher Variabilität der Dosierung
- Unvorhersehbare Dosis-Wirkungseffekte während des Therapiebeginns 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 weisen ein enges therapeutisches Fenster auf, da eine Unterdosierung (niedrige INR) mit einer erhöhten VTE-Rezidivrate, eine Überdosierung (hohe INR) hingegen mit einer erhöhten Rate an Blutungen einhergeht. Der Zielbereich (üblicherweise INR 2,0-3,0; in Ausnahmefällen 1,5-2,0) ist also eng (*American College of Chest Physicians*, Empfehlungsgrad A). [Guyatt 2012, Kearon 2012]

Die Dosierung von VKA erfolgt für jeden Patienten individuell und muss anhand der INR-Werte angepasst werden. Eine große Herausforderung bei der VKA-Behandlung ist die große intra- und interpersonelle Variation des INR-Wertes. [Camm 2010] Dazu tragen neben den weiter unten beschriebenen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln auch genetische Faktoren bei. [Beinema 2008] Der Medikationsbedarf für VKA ist generell bei Frauen, im höheren Alter und bei Vorliegen einer Multimorbidität bzw. Mangelernährung vermindert. [Bauersachs RM 2014] Die Notwendigkeit der Dosisanpassung erhöht das Risiko einer zufälligen Überdosierung, zumal auch kleine Dosisänderungen beträchtliche Veränderungen der INR bedingen können.

Der INR-Zielbereich wird aber selbst unter Studienbedingungen oftmals über längere Zeitabschnitte hinweg nicht erreicht (siehe

Tabelle 3-3). In der Studie HOKUSAI-VTE wurde eine INR im Zielbereich (TTR, engl. *Time in Therapeutic Range*) in 63,5 % der Zeit, über 3,0 in 17,6 % der Zeit und unter 2,0 in 18,9 % der Zeit dokumentiert. [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

Tabelle 3-3: Vergleich des Anteils der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) verschiedener NOAK

INR	Edoxaban ^e	Apixaban ^a	Dabigatran ^b	Rivaroxaban (VTE) ^c	Rivaroxaban (LE) ^d
< 2,0	18,9	23,0	21,0	24,4	21,8
Zielbereich: 2,0-3,0	63,5	61,0	60,0	57,7	62,7
> 3,0	17,6	16,0	19,0	16,2	15,5
a: [Agnelli 2013] b: [Schulman 2009] c: [The EINSTEIN-PE Investigators. 2010] d: [The EINSTEIN-PE Investigators. 2012] e: [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]					

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

Während der Einstellungsphase bis zum Erreichen eines stabilen INR-Wertes von 2,0-3,0 ist das Risiko für Blutungen besonders hoch. Gegenüber bereits eingestellten Patienten ist das Risiko für Blutungen bei Neueinstellung während der ersten 90 Tage um das 3-Fache erhöht. [Hylek 2007] Zudem konnte gezeigt werden, dass 63,2 % der Patienten erst nach 90 Tagen im INR-Bereich von 2,0-3,0 eingestellt waren. [Mega 2015]

Erhöhtes Blutungsrisiko

VKA sind grundsätzlich mit einem beträchtlichen Blutungsrisiko assoziiert, auch wenn sich der Patient im therapeutisch definierten Zielbereich befindet. [De Caterina 2013] In einer Meta-Analyse der *Cochrane Collaboration* war das Blutungsrisiko von Patienten mit VTE unter VKA-Langzeittherapie deutlich erhöht im Vergleich zu einer zeitlich kurzen VKA-Behandlung (*Risk Ratio* [RR] 2,6, 95 %-KI [1,5; 4,5]). [Middeldorp 2014] Auch bei INR-Werten im oder unter dem Zielbereich (INR < 2) können Blutungen auftreten. Das zeigte eine Kohortenstudie an 2.745 Patienten mit verschiedenen Behandlungsindikationen, in der sich 36 % aller Blutungen unter VKA bei einem INR-Wert im therapeutischen Zielbereich ereigneten. [Palareti 1996]

In 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. [Poli 2014] Diese intrakraniellen Blutungen traten auf, obwohl 75 % der Patienten die Obergrenze für den INR-Zielbereich von 3,0 nicht überschritten. Neuere Untersuchungen aus Deutschland zeigen, dass etwa ein Zehntel aller nebenwirkungsbedingten Krankenhauseinweisung aufgrund von Blutungen in Deutschland im Zusammenhang mit einer VKA-Therapie steht. [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 nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie die Acetylsalicylsäure (ASS).

Das VKA Marcumar® (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 der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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, Ceftibuten, Ceftriaxon), einige Quinolone (z. B. Levofloxacin) • Disulfiram • Fibraten • Imidazolderivaten (z. B. Ketoconazol) • Triazolderivaten • Analgetika und/oder Antirheumatika: Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, selektive Coxibe, Acetylsalicylsäure • 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-Herzglykoside • Diuretika • Corticosteroide • 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 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 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 stattgefunden 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 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. Eine amerikanische Studie, in der die Patienten anhand von Telefoninterviews befragt wurden, ergab, 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, was für Patienten mit Vorhofflimmern [Ogilvie 2010], aber auch für Patienten, bei denen eine VTE-Prophylaxe indiziert ist, zutrifft. [Klein-Weigel 2011]

In der Q-VTE-Studie in Kanada wurde anhand einer Analyse von Verschreibungsdaten die Dauer der Medikamenteneinnahme (Persistenz) von VKA bei Patienten mit VTE unter Bedingungen der täglichen Praxis untersucht. [Tagalakis 2013] Bei „provozierten“ VTE-Fällen lag die Persistenz nach 90 Tagen bei 86,9 %, nach 180 Tagen bei 59,5 % und nach 365 Tagen bei 19,9 %. Bei „unprovozierten“ (und nicht mit Krebs assoziierten) VTE-Fällen, bei denen die Antikoagulation länger als drei Monate aufrecht erhalten werden sollte, lagen die entsprechenden Raten bei 88,8 %, 66,8 % bzw. 22,9 %. Insgesamt ergaben sich deutliche Abweichungen von den Behandlungsempfehlungen der Leitlinien. [Tagalakis 2013]

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 in der Praxis erreichten klinischen Ergebnisse sind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit unbefriedigend. Patienten, die eine nicht-chronische VKA-Therapie erhalten,

weisen schlechtere INR-Werte auf als Patienten, die längerfristig behandelt werden. [Mega 2015] Zudem erhalten Patienten meist zu Beginn einer Therapie nicht die optimale Warfarin-Dosis, sodass das Blutungsrisiko im ersten Monat der Therapie 10-Fach so hoch ist wie nach 12 Monaten. [Sidiropoulos 2011]

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. Eliquis® (Apixaban) erhielt am 18. Mai 2011 die Zulassung in Europa in diesem Indikationsgebiet. Zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE erfolgte die Zulassung von Eliquis® (Apixaban) am 28. Juli 2014. Die Zulassung von Pradaxa® (Dabigatran) erfolgte in diesem Indikationsgebiet am 05.06.2014. Xarelto® (Rivaroxaban) erhielt die Zulassung in diesem Indikationsgebiet am 09. Dezember 2011 (TVT) bzw. am 05. November 2012 (LE). 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 3-5 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 3-5: 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

potentiell 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 Blutungen unter der Behandlung mit NOAK seltener beobachtet als unter VKA. [Hirschl 2014, Mantha 2014]

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 ist. 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]

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 Dosisregime 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 Fehldosierungen gegebenenfalls 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 der Indikation Behandlung und Prophylaxe rezidivierender TVT und LE und LE und Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem VHF in der nachfolgenden Tabelle 3-6 gegenübergestellt.

Hinsichtlich einer Dosisanpassung bei bestimmten Patientengruppen wurden bei Apixaban und Rivaroxaban die Dosisreduktion bei geringem Körpergewicht 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 3-6: 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 954 1937 1117"> <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]

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]

*„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]

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 ernststen 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 HOKUSAI-VTE

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. Edoxaban hat sich bei einem breiten Patientenspektrum bei der Prävention rezidivierender VTE (einschließlich TVT sowie tödlich und nicht-tödlich verlaufende LE) im Vergleich zu Warfarin als mindestens genauso wirksam erwiesen.

- Im gesamten Studienzeitraum von 12 Monaten kam es bei 3,2 % der Patienten, die Edoxaban einnahmen, zu symptomatischer rezidivierender VTE im Vergleich zu 3,5 % der mit Warfarin behandelten Patienten (HR = 0,89, 95 %-KI [0,70; 1,13], $p < 0,0001$ für die Nicht-Unterlegenheit).
- In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit LE und Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion war die Rate symptomatischer rezidivierender VTE signifikant im Vergleich zu Warfarin reduziert (3,3 % bei Edoxaban vs. 6,2 % bei Warfarin (HR = 0,52, 95 %-KI [0,28; 0,98]). [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

Niedrigeres Blutungsrisiko

Generell kann es zu Blutungskomplikationen aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos durch Antikoagulanzen kommen. Edoxaban zeigte in der HOKUSAI-VTE-Studie bei Patienten mit VTE hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunkts „Größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungen“ eine Risikoreduktion von 19 % im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin (HR = 0,81, 95 %-KI [0,71; 0,94], p = 0,004 für die Überlegenheit; *On-Treatment-Periode*). [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013] Zusätzlich wurde gezeigt, dass Edoxaban gegenüber Warfarin das Risiko für jegliche Blutungen um 13 % reduziert (*Overall-Study-Periode*). Darüber hinaus zeigten mit Edoxaban behandelte Patienten gegenüber Patienten, die mit Warfarin therapiert wurden, eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine intrakranielle Blutung um 55 % (*Overall-Study-Periode*). Eine Verminderung der Blutungsneigung durch Edoxaban gegenüber Warfarin konnte auch für klinisch relevante nicht größere Blutungen sowie klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen nachgewiesen werden. Hier zeigte sich für Edoxaban gegenüber Warfarin eine Risikoreduktion des Auftretens einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung um 14 %, sowie für klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen um 20 % (*Overall-Study-Periode*; siehe Modul 4 B).

Einheitliches Dosisregime über alle Indikationen hinweg

Die empfohlene Dosis ist 60 mg Edoxaban einmal täglich zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien, zur Behandlung von TVT, zur Behandlung von LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE. Bei eindeutig definierten Kriterien, durch welche 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 Studie 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 Einnahmemodus - einmal täglich als fixe orale Dosis (siehe auch Tabelle 3-6) - 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 5.936 Patienten mit einer venösen Thromboembolie hatten Patienten mit einmal täglicher Medikation eine um 39-61 % höhere Wahrscheinlichkeit (*Odds Ratio* [OR]) für Adhärenz als diejenigen mit einer zweimal täglich eingenommenen Medikation. [Laliberte 2013]

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 HOKUSAI-VTE und ENGAGE AF-TIMI 48 mit 8.292 und 21.105 Patienten untersucht und führte zu keinen Anwendungseinschränkungen. Zur Komedikation von Edoxaban mit P-gp-Inhibitoren gibt es in der Fachinformation 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 Prothrombinkomplex-Konzentrat (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 Rivaroxaban und Apixaban. [Boehringer Ingelheim International GmbH 2014, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG 2014] Jedoch handelt es sich hierbei nur um Hinweise ohne ausreichend klinische Erfahrungen.

Besonderheiten der Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE

Generell zeigen Studien, in denen NOAK mit VKA verglichen wurden, relevante Qualitätsunterschiede. Aus klinischer Perspektive lassen sich insbesondere folgende Punkte der Edoxaban-Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE hervorheben.

- Die mit Edoxaban durchgeführte Studie HOKUSAI-VTE [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013] weist eine deutlich größere Population (N = 8.292 Patienten) auf als die vergleichbaren Studien zu Dabigatran (RE-COVER I: N = 2.539 [Schulman 2009]; RE-COVER II: N = 2.589 [Schulman 2009]) und Apixaban (AMPLIFY: N = 5.395 [Agnelli 2013]) und entspricht der kumulierten Fallzahl der Studien zu Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT: N = 3.449 [The EINSTEIN-PE Investigators. 2010], EINSTEIN-PE: N = 4.832 [The EINSTEIN-PE Investigators. 2012]).
- Die HOKUSAI-VTE-Studie bot eine flexible Therapiedauer von 3-12 Monaten, so dass die behandelnden Ärzte die Dauer der Antikoagulationstherapie nach eigenem Ermessen entsprechend dem Risikoprofil des Patienten auch während der Studie anpassen konnten. Dies entspricht der Vorgehensweise der aktuellen Leitlinie der Fachgesellschaften und spiegelt den klinischen Alltag wider. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2010] Alle Patienten wurden bis Monat 12 nachbeobachtet und ausgewertet, unabhängig davon, wie lange sie therapiert worden

waren (*over-all*-Auswertung). Im Gegensatz zur flexiblen Therapiedauer in der HOKUSAI-VTE-Studie mussten die Ärzte in den EINSTEIN-Studien zu Beginn definieren, ob die Behandlung 3, 6 oder 12 Monate andauern soll, wobei die Nachbeobachtung auf die effektive Behandlungszeit begrenzt war (*on-treatment*-Auswertung). Somit wurden auf diese Weise im Gegensatz zur HOKUSAI-VTE-Studie Rezidive, die nach der eigentlichen Behandlungsphase auftraten, nicht erfasst. Es führte ferner dazu, dass in der EINSTEIN-Studie viele Patienten mit geringem Risiko für mehr als drei Monate behandelt wurden, was nicht den geltenden Leitlinien für die VTE-Behandlung entspricht. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010]

- In die HOKUSAI-VTE-Studie wurde ein breites Spektrum an Patienten mit isolierter TVT bzw. LE (mit und ohne begleitende TVT bzw. mit und ohne begleitende rechtsventrikuläre Dysfunktion) eingeschlossen, einschließlich Patienten mit schwerer LE. Zudem wurden auch gebrechliche Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und Patienten mit nicht provozierte VTE in die HOKUSAI-VTE eingeschlossen. [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]
- Die HOKUSAI-VTE-Studie wies eine hohe Qualität auf: Lediglich 11 Patienten gingen in der Nachbeobachtung verloren (*Lost-to-Follow-up*). Auch war die Qualität der Behandlung im Warfarin-Arm, gemessen am zeitlichen Anteil innerhalb des therapeutischen INR-Zielbereichs von 2,0 bis 3,0 mit 63,5 % überdurchschnittlich gut im Vergleich zu den Studien mit Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban. [Agnelli 2013, Schulman 2009, The EINSTEIN-PE Investigators. 2010, The EINSTEIN-PE Investigators. 2012, The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]
- Des Weiteren zeichnete sich die Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE als einzige der NOAK-Studien durch die Möglichkeit einer Dosisadjustierung aus. Demnach wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 15-50 ml/min) oder geringem Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Patienten, welche P-gp-Inhibitoren einnahmen (zum Zeitpunkt der Randomisierung: Chinidin, Verapamil; während der Studie: Chinidin, Verapamil, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol), die Edoxaban-Dosierung um 50 % reduziert.

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 19.02.2015 über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie gibt der G-BA im Beschluss für Apixaban eine Zahl von ca. 127.000 gesetzlich versicherten Patienten in der Langzeitprophylaxe für die Zielpopulation an. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]

Edoxaban ist zugelassen zur „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] 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) 2015b] Demnach wird eine Anzahl von ca. 127.000 gesetzlich krankenversicherten Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Dossier zu Edoxaban zu Grunde gelegt.

In dem im Jahr 2014 eingereichten Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Apixaban werden ferner weitergehende Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gemacht. In der Nutzenbewertung zu diesem Dossier seitens des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014] weist dieses hinsichtlich der Angaben und Ableitungen des pharmazeutischen Unternehmers auf einige Mängel hin, bestätigt aber auch, dass genauere Zahlen nicht bekannt oder nicht verfügbar sind.

Da im Rahmen einer Freihandresearch keine anderen, neueren oder aussagekräftigeren Datenquellen identifiziert wurden, ließen sich keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Inzidenz und Prävalenz der tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien gewinnen. Wie oben bereits erwähnt, ist deshalb davon auszugehen, dass die im Beschluss des 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. 127.000 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.

Aktuelle Prognosen zur zeitlichen Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von VTE liegen bislang nicht vor. Eine amerikanische epidemiologische populationsbasierte Studie zeigt, dass die altersunabhängige VTE-Inzidenz im Zeitraum von 1980 bis 1997 unverändert war. [Heit 2005] Aktuelle Daten des deutschen Statistischen Bundesamtes dagegen sprechen für eine steigende Inzidenz: Während in den Jahren 2000-2005 gleichbleibend jährlich etwa 37.000 aufgrund einer LE stationär behandelte Patienten verzeichnet wurden, konnte seitdem eine kontinuierliche Zunahme bis auf 55.269 Patienten im Jahr 2013 beobachtet werden. [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2015b, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) 2015a] Eine Zunahme wird ebenfalls hinsichtlich der ICD-10 Diagnose I80.0 (Thrombose, Phlebitis, Thrombophlebitis) berichtet, wobei der Anteil der Einzeldiagnosen innerhalb dieser ICD-10-Kategorie unklar ist. Unberührt hiervon bleiben ambulant behandelte Fälle einer VTE. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und einer stark ansteigenden Rate der VTE-Erkrankung mit höherem Lebensalter ist daher mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen.

Basierend auf der Annahme einer über die Zeit konstanten altersspezifischen Inzidenz lässt sich anhand der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2020 (Variante 1 - W1: Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung) eine Zunahme der stationären Inzidenz von 0,066 % im Jahr 2012 auf 0,072 % im Jahr 2020 prognostizieren. [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015] Dies entspricht einer Zunahme um 9 % im betrachteten Zeitraum bzw. einer Zunahme von 1 % pro Jahr. Wird diese Zunahme der geschätzten Inzidenz für die nächsten fünf Jahre zugrunde gelegt, ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Geschätzte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2015 bis 2020

Jahr	GKV-Patienten in der Zielpopulation
2015	127.000
2016	128.270
2017	129.553
2018	130.848
2019	132.157
2020	133.478

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Behandlung venöser Thromboembolien (einschließlich TVT und LE) sowie Verhinderung von VTE-Rezidiven (Edoxaban [Lixiana [®]])	149.977	127.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 des gemeinsamen Anwendungsgebiets „Sekundärprophylaxe“ von Apixaban und Edoxaban ist auch von einer identischen Anzahl an GKV-Patienten in den Zielpopulationen auszugehen. Bei der Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich Daiichi Sankyo Deutschland GmbH deshalb auf die Angaben im Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 über die Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b] Der G-BA hat die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde gelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a]

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 127.000 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt sich daraus eine Anzahl von 149.977 Patienten insgesamt in der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-8).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (Edoxaban [Lixiana®])	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	127.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 127.000 GKV-versicherten Patienten. Als Quelle hierfür wurden die Angaben im Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 über die Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]

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

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

Statistisch signifikante Unterschiede mit Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens zeigten sich bei den Endpunkten „Intrakranielle größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Größere Blutung und klinisch relevante nicht größere Blutung“, welche der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden können. Für Patienten mit einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie ist die Verringerung von intrakraniellen Blutungen trotz der geringen Ereignisraten (0,2 % vs. 0,5 %) von großer klinischer Relevanz, da diese eine sehr schwere und häufig tödlich verlaufende Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie darstellen und daher als besonders gefährliche Blutungsereignisse einzustufen sind. [Hart 1995] Intrakranielle Blutungen stellen jedoch nicht nur eine lebensbedrohliche Komplikation dar, sondern sind mit einer erheblichen Morbidität assoziiert. So können ein anfängliches Hämatom, verbunden mit einem Hirnödem, und dessen nachfolgende Ausdehnung zu neurologischen Schäden und einem erhöhten intrakraniellen Druck führen. Intrakranielle Blutungen, oder hämorrhagische Schlaganfälle, sind für 10 % bis 15 % aller zerebrovaskulären Ereignisse verantwortlich. [Fric-Shamji 2008] Darüber hinaus konnte in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 gezeigt werden, dass die Vermeidung von klinisch relevanten nicht größeren Blutungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität - gemessen anhand des EQ-5D - der Patienten hat. [Magnuson 2014]

Aus der Evidenzlage ergibt sich:

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

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

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

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

Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten aus dem für Edoxaban zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, d. h. erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE, ergibt sich aus den Studienergebnissen für alle Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes von Edoxaban ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Daraus resultiert, wie in Tabelle 3-9 und im Beschluss des G-BA vom 19.02.2015 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Apixaban dargestellt, eine Zielpopulation von 127.000 GKV-Patienten, für welche ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen besteht. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]

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 19.02.2015 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. Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9): 799-808.
3. Anderson, F. A., Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 suppl 1): I-9-I-16.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) [online]. Stand: 08.05.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 12.05.2015]. 2010.
5. Bates, S. M., Greer, I. A., Middeldorp, S., Veenstra, D. L., Prabulos, A. M. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e691S-e736S.
6. Bauersachs RM. Antikoagulanzen. In: Nüllen H, Noppeney T, Diehm C (Hrsg.). VTE - Venöse Thromboembolien. Springer-Verlag. Heidelberg. 2014: 134-145.
7. Bayer Pharma AG. Xarelto® 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.03.2015]. 2014.
8. Beinema, M., Brouwers, J. R., Schalekamp, T., Wilffert, B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb. Haemost.* 2008; 100(6): 1052-1057.
9. Blann, A. D., Lip, G. Y. Venous thromboembolism. *BMJ* 2006; 332(7535): 215-219.

10. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa® 110 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 12.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Coumadin® 5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
12. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Eliquis® 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
13. 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.
14. 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.
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. Carrier, M., Le Gal, G., Wells, P. S., Rodger, M. A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann. Intern. Med. 2010; 152(9): 578-589.
17. 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.
18. Cohen, A. T., Agnelli, G., Anderson, F. A., Arcelus, J. I., Bergqvist, D. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. Thromb. Haemost. 2007; 98(3): 756-764.
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. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH Wissen schützt bei Vorhofflimmern/ Wissen schützt bei Thrombose und Lungenembolie (Poster)2015.
21. 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.
22. 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.
23. Dentali, F., Donadini, M., Gianni, M., Bertolini, A., Squizzato, A. et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2009; 124(3): 256-258.
24. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) Interdisziplinäre S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *European Journal of Vascular Medicine* 2010; 39(78): 1-39.
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. Fric-Shamji, E. C., Shamji, M. F., Cole, J., Benoit, B. G. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can. Fam. Physician* 2008; 54(8): 1138-1139e4.
28. Galie N., Hoepfer M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Respir. J.* 2009; 34(6): 1219-1263.

29. 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]. 2015a.
30. 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]. 2015b.
31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10: I80 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de> [Zugriff: 17.03.2015]. 2015a.
32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, I26 Lungenembolie [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de> [Zugriff: 17.03.2015]. 2015b.
33. Goldhaber, S. Z., Bounameaux, H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. The Lancet 2012; 379(9828): 1835-1846.
34. 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.
35. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schünemann, H. J. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): 7S-47S.
36. Hart, R. G., Boop, B. S., Anderson, D. C. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke 1995; 26(8): 1471-1477.

37. Hedner, E., Carlsson, J., Kulich, K. R., Stigendal, L., Ingelgård, A. et al. An instrument for measuring health-related quality of life in patients with Deep Venous Thrombosis (DVT): development and validation of Deep Venous Thrombosis Quality of Life (DVTQOL) questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 2(1).
38. 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.
39. Heit, J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(8): 1611-1617.
40. Hirschl, M., Kundi, M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism-a systematic review with indirect comparisons. *Vasa* 2014; 43(5): 353-364.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 256 Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag A14-28 Version 1.0 Stand: 26.11.2014 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-628/2014-11-26_Nutzenbewertung%20IQWiG_Apixaban_nAWG.pdf [Zugriff: 03.12.2014]. 2014.
45. Kachroo, S., Boyd, D., Bookhart, B. K., LaMori, J., Schein, J. R. et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2012; 69(7): 567-572.
46. Kahn, S., M'lan, C., Lamping, D., Kurz, X., Berard, A. et al. The influence of venous thromboembolism on quality of life and severity of chronic venous disease. *J. Thromb. Haemost.* 2004a; 2(12): 2146-2151.

47. Kahn, S. R., Ginsberg, J. S. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004b; 164(1): 17-26.
48. Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 suppl 1): I-22-I-30.
49. Kearon, C., Akl, E. A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123(12): 1794-1801.
50. Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-e494S.
51. Kearon, C., Gent, M., Hirsh, J., Weitz, J., Kovacs, M. J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(12): 901-907.
52. Klein-Weigel, P., Richter, J., Arendt, U., Gerdson, F., Hartwig, A. et al. Quality management in the prophylaxis of venous thromboembolism - results of a survey including 464 medical and surgical patients. *Vasa* 2011; 40(2): 123-130.
53. Klok, F. A., Mos, I. C., Huisman, M. V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178(4): 425-430.
54. Klok, F. A., van Kralingen, K. W., van Dijk, A. P., Heyning, F. H., Vliegen, H. W. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 138(6): 1432-40.
55. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014.
56. Kröger, K. Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag. 2012a.

57. Kröger, K., Küpper-Nybelen, J., Moerchel, C., Moysidis, T., Kienitz, C. et al. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc. Med.* 2012b; 17(5): 303-309.
58. Laliberte, F., Bookhart, B. K., Nelson, W. W., Lefebvre, P., Schein, J. R. et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *The patient* 2013; 6(3): 213-24.
59. Laporte, S., Mismetti, P., Décousus, H., Uresandi, F., Otero, R. et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117(13): 1711-1716.
60. Le Gal, G., Righini, M., Roy, P.-M., Sanchez, O., Aujesky, D. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(3): 165-171.
61. López-Jiménez, L., Montero, M., González-Fajardo, J. A., Arcelus, J. I., Suárez, C. et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91(8): 1046-1051.
62. Lukas, P. S., Krummenacher, R., Biasiutti, F. D., Bégé, S., Znoj, H. et al. Association of fatigue and psychological distress with quality of life in patients with a previous venous thromboembolic event. *Thromb. Haemost.* 2009; 102(6): 1219-1226.
63. Magnuson, E. A., Wang, K., Li, H., Kwong, W. J., Antman, E. et al. Abstract 314: Impact of Spontaneous Bleeding Events on Health State Utility in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2014; 7: A314.
64. Mantha, S., Ansell, J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis* 2014; 39: 155-165.
65. Meda Pharma GmbH & Co.KG. Marcumar[®]: Fachinformation [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.
66. Mega, J. L., Walker, J. R., Ruff, C. T., Vandell, A. G., Nordio, F. et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: Findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *The Lancet* 2015.

67. 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.
68. Middeldorp, S., Prins M. H., Hutten, B. A. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Review). *Chest* 2014; 138(6): 1432-1440.
69. Naess, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(4): 692-699.
70. Nüllen, H., Noppeney, T., Diehm, C. Venöse Thromboembolien. Springer-Verlag. Heidelberg. 2014: 7.
71. 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.
72. Olsson, K. M., Meyer, B., Hinrichs, J., Vogel-Claussen, J., Hoepfer, M. M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111(50): 856-862.
73. 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.
74. Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(22): 2257-2264.
75. 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.
76. Piazza, G., Goldhaber, S. Z. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(4): 351-360.

77. 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.
78. Prandoni, P., Kahn, S. R. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br. J. Haematol.* 2009; 145(3): 286-295.
79. 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.
80. Scarvelis, D., Wells, P. S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175(9): 1087-1092.
81. 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.
82. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Mismetti, P., Schellong, S. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(24): 2342-2352.
83. Sidiropoulos, N., Wu, A. H. Clinical trials for pharmacogenomics testing for warfarin dosing: relevance to general community practices. *Genet. Med.* 2011; 13(6): 505-508.
84. 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.
85. Sorensen, H. T., Mellemkjaer, L., Olsen, J. H., Baron, J. A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(25): 1846-1850.
86. Spencer, F. A., Gore, J. M., Lessard, D., Douketis, J. D., Emery, C. et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(4): 425-430.

87. 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.
88. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsberechnung 2015 [online]. Stand: 28.04.2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 20.05.2015]. 2015.
89. Steib, A., Mertes, P. M., Marret, E., Albaladejo, P., Fusciardi, J. Compliance with guidelines for the perioperative management of vitamin K antagonists. *Thromb. Res.* 2014; 133(6): 1056-1060.
90. Suryanarayan, D., Schulman, S. Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2014; 133 S2: S158-S166.
91. Tagalakis, V., Patenaude, V., Kahn, S. R., Suissa, S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am. J. Med.* 2013; 126(9): 832.e13-e21.
92. Tait, C., Baglin, T., Watson, H., Laffan, M., Makris, M. et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br. J. Haematol.* 2012; 159(1): 28-38.
93. Tapson, V. F. Acute Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1037-1052.
94. The EINSTEIN-PE Investigators., Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(26): 2499-2510.
95. The EINSTEIN-PE Investigators., Buller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W., Decousus, H. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(14): 1287-1297.
96. The HOKUSAI-VTE Investigators, Buller, H. R., Decousus, H., Grosso, M. A., Mercuri, M. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(15): 1406-1415.

97. 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.
98. 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.
99. Wells, P. S., Ginsberg, J. S., Anderson, D. R., Kearon, C., Gent, M. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129(12): 997-1005.
100. 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.

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 3-18 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 3-10 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 3-10: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Edoxaban	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung kontinuierlich 1 Filmtablette täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung kontinuierlich ½-1½ Tabletten täglich	kontinuierlich	365
Warfarin	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung 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 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Edoxaban wurden der SmPC, sowie für die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen entnommen. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Bei Patienten mit vorübergehenden Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) wird gemäß der SmPC für Edoxaban eine kurze Therapiedauer von mindestens 3 Monaten empfohlen. Für Patienten mit permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE ist eine längere Therapiedauer indiziert.

Die Fachinformation zu Phenprocoumon nennt als Therapiedauer mehrere Monate bis gegebenenfalls Jahre. Die Fachinformation zu Warfarin weist darauf hin, dass in Abhängigkeit vom klinischen Befund und der individuellen Risikokonstellation eine längere Dauer der Prophylaxe oder unter Umständen eine lebenslange Dauertherapie erforderlich sein

kann. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014, Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014] Daher wird gemäß Verfahrensordnung jeweils eine ganzjährige Therapie zugrunde gelegt.

Edoxaban wird gemäß SmPC langfristig einmal täglich zur Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen eingenommen (kontinuierlicher Behandlungsmodus). 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 individualisiert werden. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren. Dabei erhalten die Patienten entweder eine Filmtablette mit 60 mg pro Tag oder bei Notwendigkeit einer Dosisreduktion (Körpergewicht ≤ 60 kg, mäßige oder schwere Einschränkung der CrCl [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 gemäß Fachinformation eine höhere Initialdosis (am 1. Behandlungstag) mit 2 bis 3 Tabletten (entsprechend 6-9 mg Phenprocoumon) empfohlen. 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 $\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ Tabletten (entsprechend 1,5-4,5 mg) einmal täglich empfohlen. [Meda Pharma GmbH & Co.KG 2014]

Für Warfarin wird laut Fachinformation eine Anfangsdosis von $\frac{1}{2}$ -1 Tablette (2,5–5 mg) pro Tag empfohlen. Die Erhaltungsdosis liegt – unter Berücksichtigung des INR-Wertes (INR-Zielbereich 2,0-3,0) – bei den meisten Patienten bei $\frac{1}{2}$ -2 Tabletten (2,5–10 mg) einmal täglich. [Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2014]

Somit werden in Tabelle 3-11 die Erhaltungsdosen von Phenprocoumon bzw. Warfarin betrachtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung kontinuierlich 1 mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>			
Phenprocoumon	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung kontinuierlich 1 mal täglich	365
Warfarin	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	nach Initialbehandlung kontinuierlich 1 mal 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 3-12 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 3-12: 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 VTE einschließlich TVT und LE	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 VTE einschließlich TVT und LE	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 VTE einschließlich TVT und LE	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 fast ausschließlich (99 % der Fälle) Phenprocoumon verschrieben [Hein L. 2014]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12: 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 3-12).

VKA werden individuell mit einem angestrebten INR-Bereich von 2,0-3,0 dosiert. Gemäß Fachinformation 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 Jahresdurchschnittsverbrauches 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 zugrunde gelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a]

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

Geben Sie in Tabelle 3-13: 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 3-13: 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 3-13 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 3-14):

Tabelle 3-14: 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) 2015b]

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 „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE“ nach der Initialbehandlung 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 3-15 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 3-15: 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 VTE einschließlich TVT und LE	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Marcumar® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	Bestimmung der Thromboplastinzeit ^a	regelmäßig mindestens alle 3-4 Wochen	13-17 ^b
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	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) 2015b]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der SmPC benötigt Lixiana® (Edoxaban) kein routinemäßiges Monitoring. [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. Verordnung neuer Arzneimittel, die mit VKA interagieren, gesundheitlicher Verschlechterung (z. B. Lebererkrankung, akute Nierenfunktionsstörung, Herzinsuffizienz) oder eine abrupte 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

Krisenzeiten 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 herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: 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 3-16 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 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (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 3-17: 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 VTE einschließlich TVT und LE	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>				
Marcumar® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	Kontrolle der Thromboplastinzeit aus Plasma	7,80 ^a –10,20 ^b	990.600 ^c -1.295.400 ^d
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	Kontrolle der Thromboplastinzeit aus Plasma	7,80 ^a –10,20 ^b	990.600 ^c -1.295.400 ^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 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 127.000 Patienten ($7,80 \text{ €} \times 127.000 \text{ Patienten} = 990.600 \text{ €}$).</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 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 127.000 Patienten ($10,20 \text{ €} \times 127.000 \text{ Patienten} = 1.295.400 \text{ €}$).</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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, Abschnitt 3.2.4 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) 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 3-18: 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 VTE einschließlich TVT und LE	1.023,90 ^b	130.035.235
Lixiana® (Edoxaban) 30 mg	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	1.023,90 ^b	130.035.235
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>			
Phenprogamma 3® (Phenprocoumon)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	36,45–96,16 ^d	4.629.468–12.212.003
Coumadin® (Warfarin)	Erwachsene Patienten mit VTE einschließlich TVT und LE	37,47–128,90 ^e	4.759.262–16.370.046
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Abschnitt 3.2.4 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 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 der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (127.000 Patienten).</p> <p>d: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,08 € (Patienten mit ½Tablette pro Tag = 1,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: 0,08 € x 365 Tage = 28,65 €) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 7,80 € = 36,45 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,24 € (Patienten mit 1½Tabletten pro Tag = 4,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Phenprocoumon: 0,24 € x 365 Tage = 85,96 €) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 10,20 € = 96,16 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).</p> <p>e: Untere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,08 € (Patienten mit ½Tablette pro Tag = 2,5 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: 0,08 € x 365 Tage = 29,67 €) + untere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 7,80 € = 37,47 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt); Obere Spanne: Tagestherapiekosten von 0,33 € (Patienten mit 2 Tabletten pro Tag = 10 mg Erhaltungsdosis) multipliziert mit 365 Tagen (Jahrestherapiekosten Warfarin: 0,33 € x 365 Tage = 118,70 €) + obere Spanne der zusätzlichen GKV-Leistungen von 10,20 € = 128,90 € (Jahrestherapiekosten pro Patient insgesamt).</p> <p>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. Für die bessere Übersicht erfolgte die Darstellung der Rechenwege in der Legende mit auf zwei Nachkommastellen gerundete Zahlen. Die Berechnung der Zahlen in der Tabelle beruht auf den absoluten Zahlen, sodass es hierbei zu geringen Abweichungen kommen kann.</p>			

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, die mittelfristig mit NOAK behandelt werden, wird auf 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 Gabe bestimmt werden.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

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

- 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 oralen Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

Generell war die Rate an Therapieabbrüchen in der HOKUSAI-VTE-Studie mit insgesamt 4,2 % (n = 348 Patienten) sehr gering. Die Gründe hierfür waren bei 0,8 % (n = 65) Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme, 3,2 % (n = 263) verstarben, 0,1 % (n = 11) der Patienten konnte nicht nachverfolgt werden (*Lost to Follow-up*) und neun Patienten (0,1 %) brachen die Studie aus anderen Gründen ab. [The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

Ambulantes und stationäres Setting

Im Anwendungsgebiet „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Rahmen der Initialbehandlung stationär versorgt werden. Edoxaban ist für die Initialbehandlung venöser Thromboembolien nicht zugelassen. Im Rahmen dieser Therapiephase erhalten die Patienten Heparine. Im Anschluss an die initiale Behandlung mit Heparinen erfolgt die mehrmonatige bis lebenslange ambulante Sekundärprophylaxe mit Edoxaban zur Verhinderung von VTE-Rezidiven. Generell wird somit von einem ambulanten Setting ausgegangen. Eine stationäre Behandlung erfolgt nur in Ausnahmesituationen.

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 3.2.4 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 3.2.1 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.

Abschnitt 3.3.1. Die Therapiedauer für Edoxaban wurde der HOKUSAI-VTE-Studie und der Behandlungsmodus von Phenprocoumon bzw. Warfarin den jeweiligen Fachinformationen 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 einheitlichen Bewertungsmaßstab 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). 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Coumadin 5mg Filmtabletten 100 St. [online]. Stand: 15.02.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. 2015a.

9. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Phenprogamma 3mg Filmtabletten 100 St. [online]. Stand: 15.02.2015 [Zugriff: 16.02.2015]. 2015b.

10. Meda Pharma GmbH & Co.KG. Marcumar®: Fachinformation [online]. Stand: 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 02.02.2015]. 2014.

11. The HOKUSAI-VTE Investigators, Buller, H. R., Decousus, H., Grosso, M. A., Mercuri, M. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2013; 369(15): 1406-1415.

12. 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/aml_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 zu Lixiana® [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] ergeben sich unter Beachtung des Anwendungsgebiets „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten)“ folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTE)

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. Eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) sollte auf der Grundlage von transienten Risikofaktoren (z.B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) und eine längere Therapiedauer auf permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE basieren.

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 3-19: 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 3-20).

Tabelle 3-20: 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 Aufwärtigungsdosis 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</p>

		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.
		<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.
Lixiana	Nicht-VKA-orale Antikoagulanzen	Lixiana absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana-Dosis mit dem nicht-VKA-orale 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 3-19) auf VKA in Verbindung mit einer angemessenen VKA-Dosis (siehe Tabelle 3-20, 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).

Nierenfunktionstörung

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 (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 4.2 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 Mitralstenose

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 Mitralstenose 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 NVAf (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 3-21 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 3-21: 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
Hämoptye	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	Häufig
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	Häufig
Mund-/Pharynxblutung	Häufig
Übelkeit	Häufig
Retroperitoneale Blutung	Selten
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

Systemorganklasse	Häufigkeit
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 okkulter 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, Aminocaprinsäure) 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 HOKUSAI-VTE ist bei Fachinformation-gerechter Anwendung von Lixiana[®] (Edoxaban) unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (siehe auch Modul 4 B, 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 Lixiana® (Edoxaban) definierten Gruppe „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ 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 Lixiana® (Edoxaban) definierten Gruppe „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“ 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 3-22: 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 3-23: 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 Umstellungs 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 3-24: 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.

In der ESC-Leitlinie für die Diagnose und das Management der akuten LE wurde der im Jahr 2014 vorliegende Kenntnisstand zu den verfügbaren NOAK Eliquis® (Apixaban), Pradaxa® (Dabigatran) und Xarelto® (Rivaroxaban) ausführlich dargelegt. Die Hinweise zur qualitätsgesicherten Anwendung aus den Fachinformationen dieser Medikamente wurden weitestgehend aufgegriffen.

Weitere Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Lixiana® (Edoxaban) ergeben sich zum Zeitpunkt der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers nicht und werden gegebenenfalls nach Vorliegen des finalen EPAR nachgereicht.

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 an Patienten zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE ist im Fall der Fachinformationsgerechten Anwendung von Lixiana® (Edoxaban) unter Beachtung der Kontraindikationen ein Zusatznutzen für alle Patienten belegt (siehe auch Modul 4 B, 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. 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.
2. 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.