Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Edoxaban (Lixiana®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 23
Abkürzungsverzeichnis ... 48
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 52
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 53
4.2 Methodik ... 110
4.2.1 Fragestellung ... 110
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 111
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 116
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 116
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 116
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 118
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 119
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 120
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 123
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 123
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 124
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 131
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 132
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 133
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 146
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 148
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 148
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 151
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 154
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 159
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 188
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 189
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 191
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ - RCT ... 191
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ - RCT ... 200
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 250
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 255
4.3.1.3.1.5 Endpunkt „*Net Clinical Outcome“* - RCT ... 340

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 345
4.3.1.3.2.1 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 346
4.3.1.3.2.2 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 457
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT ... 696
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 729
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 755
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 755
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 755
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 755
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 756
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 756
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 759
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 759
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 759
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 759
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 760
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 760
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 761
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 761
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 762
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 762
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 762
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 762
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 763
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 763
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 764
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 764
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 768
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 800
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 800
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 800
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 800
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 801
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 801
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 803
4.7 Referenzliste ... 806
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 814
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 821

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 826
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 829
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 849
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 883

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 54
Tabelle 4-2: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TMI 48 62
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 83
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien 111
Tabelle 4-5: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ mit jeweiligem Anteil an Patienten 141
Tabelle 4-6: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Rest“ mit jeweiligem Anteil an Patienten 142
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-13: Begleitmedikation von Interesse auf Basis der mITT-Population 163
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-15: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-17: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Geschlecht (weiblich, männlich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-19: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Geschlecht (männlich, weiblich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-21: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppen „*HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-23: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „*HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppen „*CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-25: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „*CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-27: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (in ml/min) (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-29: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (in ml/min) (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, >130 ml/min) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mortalität 189
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität 189
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit und *Net Clinical Outcome* 190
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ 192
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 193
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 194
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ 196
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 197

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 198
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ 200
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 202
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 203
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (ischämisch)“ 205
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 206
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome-Analyse) 207
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ 209
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 210
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 211
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ 213
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 214
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 215
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Systemisches embolisches Ereignis“ 217
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 218

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 219
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Myokardinfarkt“ 221
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 223
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 224
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „TIA“ 226
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „TIA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 227
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „TIA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 228
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ 230
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 232
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 233
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ 236
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 238
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 239
Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ 241
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 243

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 244

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ 246

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignisse (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 247

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 248

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ 251

Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen EQ-5D-3L sowie Indexwert zum Zeitpunkt der Randomisierung 252

Tabelle 4-88: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen EQ-5D-3L sowie Indexwert zum Zeitpunkt des geplanten Studienendes 252

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung“ 255

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 256

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 257

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“ 259

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 260

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 261

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ 263
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 264
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 265
Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ 267
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 268
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 269
Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Größere gastrointestinale Blutung“ 271
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 272
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 273
Tabelle 4-111: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ 275
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 277
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 278
Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ 280
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 281

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 282
Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ 284
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 285
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 286
Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ 288
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 290
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 291
Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ 293
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 295
Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ 297
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Epistaxis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 300
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 300
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 302

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Mund-/Pharynxblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 302
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Kutane Weichteilgewebsblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 304
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 304
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Vaginale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 306
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung an der Punktionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 306
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 308
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausschlag (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 308
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Abnormaler Leberfunktionstest (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 310
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 310
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt„Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 312
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 312
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Juckreiz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 314
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 314
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 316
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 316
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Verletzung & Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 318
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Peripheres Ödem (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 318
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindelgefühl (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 320
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Sturz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 320

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 322
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Herzinsuffizienz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 322
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „INR erhöht (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 324
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 324
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 326
Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 328
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 328
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 330
Tabelle 4-162: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 332
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 333
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 334
Tabelle 4-165: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ 336
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 336
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 338
Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ 340
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 341
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutungen oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 342
Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität (kombinierter Endpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 343

Tabelle 4-172: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen 347

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 356

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 357

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 358

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 359

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 360

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 361

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 362

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 363

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 364

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 365

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 366

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 367

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 368

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 369

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 370

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 371

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 372

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 373

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 374

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 375

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 376

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 377

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 378

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 379

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder

kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 380

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 381

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 382

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 383

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 384

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 385

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 386

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 387

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 388

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 389

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 390

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 391

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 392

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 393

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 394

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 395

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 396

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 397

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 398

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 399

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 400

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 401

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 402

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 403

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 404

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 405

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 406

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 407

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 408

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 409

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 410

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 411

Tabelle 4-229: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 412

Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 413

Tabelle 4-231: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 414

Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 415

Tabelle 4-233: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 416

Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse)..... 417

Tabelle 4-235: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 418

Tabelle 4-236: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 419

Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 420

Tabelle 4-238: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 421

Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 422

Tabelle 4-240: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 423

Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 424

Tabelle 4-242: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 425

Tabelle 4-243: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse)..... 426

Tabelle 4-244: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 427

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 428

Tabelle 4-246: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 429

Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach $CHADS_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 430

Tabelle 4-248: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 431

Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 432

Tabelle 4-250: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 433

Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 434

Tabelle 4-252: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 435

Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 436

Tabelle 4-254: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 437

Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 438

Tabelle 4-256: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 439

Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 440

Tabelle 4-258: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 441

Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 442

Tabelle 4-260: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 443

Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 444

Tabelle 4-262: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 445

Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 446

Tabelle 4-264: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (dichotome Analyse) 447

Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 448

Tabelle 4-266: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3 vs. ≥ 3) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 449

Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 450

Tabelle 4-268: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 451

Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 452

Tabelle 4-270: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 453

Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 454

Tabelle 4-272: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 455

Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 456

Tabelle 4-274: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ (*Time-to-Event*-Analyse) 458

Tabelle 4-275: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse) 463

Tabelle 4-276: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse) 466

Tabelle 4-276: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse) 468

Tabelle 4-277: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 705

Tabelle 4-278: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 739

Tabelle 4-279: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 756

Tabelle 4-280: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 756

Tabelle 4-281: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 757

Tabelle 4-282: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 757

Tabelle 4-283: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 758

Tabelle 4-284: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 760

Tabelle 4-285: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 760

Tabelle 4-286: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 761
Tabelle 4-287: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 762
Tabelle 4-288: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 779
Tabelle 4-289: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 800
Tabelle 4-290: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 830
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENGAGE AF-TIMI 48. 849
Tabelle 4-292 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176b-C-U301)> 884

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015] ... 127

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152

Abbildung 3: Studienaufnahme, Randomisierung (ITT-Population) und mITT- bzw. PP-Population in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 ... 186

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ... 195

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ ... 199

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ ... 204

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ ... 220

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ... 225

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „TIA“ ... 229

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ ... 234

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ ... 240

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ ... 245

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ ... 249

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung“ ... 258

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ ... 262

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ ... 266

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ ... 279

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ ... 292

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ ... 344

Abbildung 20: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode ... 470

Abbildung 21: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 471

Abbildung 22: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 471

Abbildung 23: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 472

Abbildung 24: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 473

Abbildung 25: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 474

Abbildung 26: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 475

Abbildung 27: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 476

Abbildung 28: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 477

Abbildung 29: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 478

Abbildung 30: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 479

Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS2*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 480

Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 481

Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 481

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 482

Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 482

Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 483

Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 483

Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 484

Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 485

Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode 486

Abbildung 41: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 488

Abbildung 42: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 489

Abbildung 43: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 490

Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 491

Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 492

Abbildung 46: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 493

Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 494

Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 495

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 496

Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 497

Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 498

Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 499

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS2*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 500

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 501

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 501

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 502

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 502

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 503

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 503

Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 504

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 505

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 506

Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 506

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 507

Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 507

Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 508

Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 508

Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 509

Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 509

Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 510

Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 510

Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 511

Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 512

Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 513

Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thenopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 513

Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidrogel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 514

Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 514

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 515

Abbildung 79: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 517

Abbildung 80: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 518

Abbildung 81: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 519

Abbildung 82: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 520

Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 521

Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 521

Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 522

Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 523

Abbildung 87: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 524

Abbildung 88: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 525

Abbildung 89: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 526

Abbildung 90: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 527

Abbildung 91: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 528

Abbildung 92: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 529

Abbildung 93: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 530

Abbildung 94: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 530

Abbildung 95: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 531

Abbildung 96: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 531

Abbildung 97: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 532

Abbildung 98: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 532

Abbildung 99: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 533

Abbildung 100: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 534

Abbildung 101: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 535

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 535

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 536

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 536

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 537

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode .. 537

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 538

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode .. 538

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode .. 539

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 539

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode..... 540

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 541

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 542

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 543

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 543

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 544

Abbildung 117: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 544

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode 545

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 546

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 547

Abbildung 121: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 548

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 549

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 550

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 551

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt

„Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 552

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 553

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 554

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 555

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 556

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 556

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 557

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 557

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 558

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 558

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 559

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 560

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 561

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 561

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 562

Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 562

Abbildung 141: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 563

Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 563

Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 564

Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 564

Abbildung 145: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 565

Abbildung 146: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 565

Abbildung 147: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode..... 566

Abbildung 148: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode 567

Abbildung 149: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode..... 568

Abbildung 150: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode..... 569

Abbildung 151: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode..... 570

Abbildung 152: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 571

Abbildung 153: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 572

Abbildung 154: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 573

Abbildung 155: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 574

Abbildung 156: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 575

Abbildung 157: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 576

Abbildung 158: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 577

Abbildung 159: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 578

Abbildung 160: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 578

Abbildung 161: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 579

Abbildung 162: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 579

Abbildung 163: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 580

Abbildung 164: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 580

Abbildung 165: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 581

Abbildung 166: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 582

Abbildung 167: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 583

Abbildung 168: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 584

Abbildung 169: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 585

Abbildung 170: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 585

Abbildung 171: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 586

Abbildung 172: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 586

Abbildung 173: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 587

Abbildung 174: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 587

Abbildung 175: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 588

Abbildung 176: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 588

Abbildung 177: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 589

Abbildung 178: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 590

Abbildung 179: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 591

Abbildung 180: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 592

Abbildung 181: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 593

Abbildung 182: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 594

Abbildung 183: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 595

Abbildung 184: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 596

Abbildung 185: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 596

Abbildung 186: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 597

Abbildung 187: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min - 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 597

Abbildung 188: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 598

Abbildung 189: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 599

Abbildung 190: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 600

Abbildung 191: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse ($CHADS_2$-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 601

Abbildung 192: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 602

Abbildung 193: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 602

Abbildung 194: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 603

Abbildung 195: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 603

Abbildung 196: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 604

Abbildung 197: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 604

Abbildung 198: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 605

Abbildung 199: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 606

Abbildung 200: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 606

Abbildung 201: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 607

Abbildung 202: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 607

Abbildung 203: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 608

Abbildung 204: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 608

Abbildung 205: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode..... 609

Abbildung 206: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 609

Abbildung 207: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 610

Abbildung 208: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 610

Abbildung 209: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 611

Abbildung 210: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 611

Abbildung 211: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 612

Abbildung 212: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 612

Abbildung 213: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 613

Abbildung 214: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 613

Abbildung 215: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 615

Abbildung 216: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 616

Abbildung 217: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 617

Abbildung 218: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 618

Abbildung 219: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 619

Abbildung 220: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 620

Abbildung 221: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 621

Abbildung 222: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 622

Abbildung 223: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 623

Abbildung 224: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 623

Abbildung 225: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 624

Abbildung 226: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 624

Abbildung 227: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min – 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 625

Abbildung 228: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 625

Abbildung 229: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 626

Abbildung 230: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 627

Abbildung 231: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS*$_2$-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 628

Abbildung 232: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 629

Abbildung 233: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 629

Abbildung 234: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 630

Abbildung 235: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 630

Abbildung 236: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 631

Abbildung 237: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 631

Abbildung 238: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 632

Abbildung 239: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 633

Abbildung 240: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 634

Abbildung 241: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 634

Abbildung 242: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 635

Abbildung 243: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 635

Abbildung 244: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 636

Abbildung 245: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 636

Abbildung 246: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 637

Abbildung 247: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 637

Abbildung 248: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 638

Abbildung 249: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 638

Abbildung 250: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 639

Abbildung 251: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 639

Abbildung 252: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 640

Abbildung 253: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 640

Abbildung 254: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 641

Abbildung 255: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 641

Abbildung 256: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 642

Abbildung 257: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 642

Abbildung 258: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 643

Abbildung 259: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 644

Abbildung 260: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 645

Abbildung 261: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min–30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 645

Abbildung 262: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 646

Abbildung 263: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 646

Abbildung 264: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 647

Abbildung 265: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 649

Abbildung 266: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 650

Abbildung 267: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 650

Abbildung 268: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min–30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 651

Abbildung 269: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 652

Abbildung 270: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 653

Abbildung 271: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 654

Abbildung 272: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 655

Abbildung 273: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 656

Abbildung 274: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 657

Abbildung 275: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 657

Abbildung 276: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode .. 658

Abbildung 277: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 659

Abbildung 278: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 659

Abbildung 279: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 660

Abbildung 280: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 661

Abbildung 281: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 662

Abbildung 282: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 663

Abbildung 283: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 663

Abbildung 284: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 664

Abbildung 285: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 664

Abbildung 286: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 665

Abbildung 287: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 665

Abbildung 288: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 666

Abbildung 289: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 667

Abbildung 290: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 667

Abbildung 291: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 668

Abbildung 292: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 668

Abbildung 293: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 669

Abbildung 294: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 669

Abbildung 295: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 670

Abbildung 296: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 670

Abbildung 297: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 671

Abbildung 298: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 671

Abbildung 299: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode 672

Abbildung 300: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 673

Abbildung 301: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 674

Abbildung 302: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 675

Abbildung 303: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 676

Abbildung 304: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 677

Abbildung 305: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 678

Abbildung 306: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 678

Abbildung 307: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode .. 679

Abbildung 308: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 679

Abbildung 309: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 680

Abbildung 310: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 681

Abbildung 311: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 682

Abbildung 312: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 683

Abbildung 313: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 684

Abbildung 314: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 684

Abbildung 315: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 685

Abbildung 316: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 685

Abbildung 317: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 686

Abbildung 318: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 686

Abbildung 319: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 687

Abbildung 320: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 688

Abbildung 321: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 690

Abbildung 322: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 690

Abbildung 323: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 691

Abbildung 324: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 692

Abbildung 325: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 692

Abbildung 326: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung

oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 693
Abbildung 327: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 693
Abbildung 328: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 694
Abbildung 329: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 694
Abbildung 330: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 695
Abbildung 331: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 695
Abbildung 332: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 882

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCF	*American College of Cardiology Foundation*
ACE	*Angiotensin-Converting-Enzyme*
AHA	*American Heart Association*
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung)
ARB	Angiotensin-Rezeptoren-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	*Area Under the Curve*
CABG	*Coronary Artery Bypass Graft* (Koronararterien-Bypassoperation)
CEC	*Clinical Events Committee*
CEVA	*Clinical Event Validation and Adjudication Department*
$CHADS_2$	*Congestive heart failure, hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication), age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CK	*Creatine Kinase*
CK-MB	*Muscle-Brain type CK*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CrCl	*Creatine Clearance* (Kreatinin Clearance)
CRO	*Contract Research Organization*
CSED	*Common Study End Date Visit*
CSR	*Clinical Study Report*
CT	Computertomografie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committe*
eCRF	*Electronic Case Report Form*

Abkürzung	**Bedeutung**
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica dataBASE*
ENGAGE AF-TIMI 48	*Effective aNticoaGulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*
EQ-5D-3L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Three Level*
ESC	*European Society of Cardiology*
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS-BLED	*Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (> 65 years), drugs/alcohol concomitantly*
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HNO	Hals-Nase-Ohren
HR	*Hazard Ratio*
ICH	*Intracranial Hemorrhage*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
INR	*International Normalized Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
IXRS	*Interactive Voice and Web Response System*
JMT	*Joint-Management-Team*
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KRNG	Klinisch relevante nicht größere (Blutung)
l	Liter
LE	Lungenembolie
MACE	*Major Adverse Cardiovascular Event* (schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Abkürzung	**Bedeutung**
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
mITT	*Modified Intention to treat*
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRI	*Magnetic Resonance Imaging*
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
mV	Millivolt
n.a.	nicht angegeben
n.b.	nicht berechenbar
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzien
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NVAF	*Non-valvular atrial fibrillation* (nicht valvuläres Vorhofflimmern)
OR	*Odds Ratio*
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
P-gp	P-Glykoprotein
PMDA	*Pharmaceutical and Medical Device Agency*
POC	*Point-of-Care*
PP	*Per-Protocol*
PT	*Preferred Terms*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Relatives Risiko
SAP	*Statistical Analysis Plan* (Statistischer Analyseplan)
SD	*Standard Deviation*
SE	Systemische Embolie
SEE	Systemisches embolisches Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Event*
TESAE	treatment emergent serious adverse events
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTR	*Time in Therapeutic Range* (Zeit im therapeutischen Bereich)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	*Upper Limit of Normal* (obere Grenze des Normalbereichs)
VerfO	Verfahrensordnung
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolie
WHF	*World Heart Federation*
WHO	*World Health Organization*
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Edoxaban (Lixiana®) ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Edoxaban anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) werden im vorliegenden Dossier Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Edoxaban wurde eine umfassende systematische Recherche in Studienregistern (*clinicaltrials*.gov, EU *Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*) sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE®*, *Embase®*, *Embase® Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Zudem wurden alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien sowie Studien, an denen Daiichi Sankyo Co., Ltd. finanziell beteiligt ist oder war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design zu Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese identifiziert. Zusätzlich zu den im Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung zu entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.
E3	Intervention	Edoxaban gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Vitamin-K-Antagonisten
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtmortalität • Kardiovaskuläre Mortalität **Morbidität und kombinierte Endpunkte** • Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) • Schlaganfall (ischämisch) • Schlaganfall (hämorrhagisch) • Schlaganfall (zur Behinderung führend) • Systemisches embolisches Ereignis (SEE) • Myokardinfarkt (MI) • TIA • Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität • Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** • EQ-5D-3L **Sicherheit** • Größere Blutung • Intrakranielle größere Blutung • Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) • Größere nicht gastrointestinale Blutung • Größere gastrointestinale Blutung • Klinisch relevante nicht größere Blutung • Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung • Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung • Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte

		Blutungsereignisse nach SmPC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ***Net Clinical Outcome*:** • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität
E6	Studiendauer	≥ 6 Monate
E7	Publikationssprache	keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	ja (Studienbericht oder anderer ausreichender Ergebnisbericht)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der im Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie erfolgte anhand der vom G-BA vorgegebenen Tabelle nach CONSORT (Anhang 4-E).

Die Studie wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und beurteilt.

Im Falle von Diskrepanzen bei der Beurteilung durch einen zweiten fachlichen Prüfer, wurden diese durch Diskussion aufgelöst.

Time-to-Event-Analysen wurden anhand des *Hazard Ratio* (HR) sowie für die Hauptendpunkte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a posteriori definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „*HAS-BLED*-Score“, „Körpergewicht“, „Kreatinin-Clearance“ und „$CHADS_2$-Score“. Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Darstellung der Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte im Fall eines Hinweises ($p > 0,05–p \leq 0,2$) auf oder eines Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden Version 4.2 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 22.04.2015. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015] Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens bildete jeweils das Relative Risiko, wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.

Da zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Edoxaban eine direkt vergleichende randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie (ENGAGE AF-TIMI 48) vorliegt, war die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erforderlich. Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie in die Nutzenbewertung einfloss, die den Einschlusskriterien entsprach.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design, bei der die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban gegenüber Warfarin bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese untersucht wurde. Die Studie umfasste eine Patientenpopulation von insgesamt 21.105 Patienten, welche 1:1:1 der Edoxaban-Hochdosis-Gruppe 60/30 mg (7.035 Patienten), der Edoxaban-Niedrigdosis-Gruppe 30/15 mg (7.034 Patienten) und der Warfarin-Gruppe (7.036 Patienten) zugeteilt wurden. Relevanz für die Nutzenbewertung besitzt jedoch lediglich die Zulassungsdosierung von 60 mg, welche bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15-50 ml/min), einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Komedikation mit bestimmten P-gp-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol) auf 30 mg halbiert wird. Daraus resultiert ein Studienpool von insgesamt 14.071 Patienten. Die multinationale Studie wurde in 46 Ländern und 1.393 Studienzentren durchgeführt. Die mediane Studiendauer in der ENGAGE AF-TIMI 48 betrug einschließlich Nachbeobachtung 2,8 Jahre.

In der vorliegenden Studie wurde der Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ als primäres Wirksamkeitskriterium sowie der Endpunkt „Größere Blutung“ als primärer Sicherheitsparameter betrachtet.

Daneben wurden die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall“, „Systemisches embolisches Ereignis“, „Myokardinfarkt“, „TIA“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Blutungen“, „Sicherheit“ und „*Net Clinical Outcome*“ erfasst.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Basis des Designs, der verblindeten Zuteilung und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auf Studienebene als „niedrig“ bewertet, wodurch sie zusätzlich zu der großen Studienpopulation eine hohe Aussagekraft besitzt. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale ebenfalls als hoch einzustufen.

Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin zeigten sich sowohl hinsichtlich der Mortalität, Morbidität sowie auch bei der Sicherheit. Die positiven Effekte von Edoxaban sind dabei nicht nur auf die Kombination einzelner Endpunkte limitiert, sondern ergeben sich auch für Einzelendpunkte.

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ konnte für Patienten unter Behandlung mit Edoxaban ein Überlebensvorteil gegenüber den Patienten in der Warfarin-Gruppe erzielt werden. Das *Hazard Ratio* betrug 0,86 (95 %-KI [0,77; 0,97], p = 0,01). Eine Behandlung mit Edoxaban senkte das Risiko um 1,2 % (ARR = -1,15 (95 %-KI [-2,05; -0,25]), p = 0,01), an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des

Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,78; 0,97]), p = 0,01) und des *Odds Ratios* (OR = 0,86 (95 %-KI [0,76; 0,97]), p = 0,01) bestätigt werden.

Ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]), p = 0,0005) zugunsten der Patienten in der Edoxaban-Gruppe gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe zeigte sich auch hinsichtlich des Endpunkts „Schlaganfall (hämorrhagisch)". Der Behandlungsunterschied konnte durch die drei weiteren Effektmaße (RR = 0,54 (95 %-KI [0,39; 0,77]), p = 0,0004; OR = 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]), p = 0,0004; ARR = -0,58 (95 %-KI [-0,91; -0,26]), p = 0,0004) gestützt werden.

Darüber hinaus ergab die Auswertung des kombinierten Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität" einen weiteren statistisch signifikanten Vorteil (HR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,02) für die Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe, der ebenfalls in der dichotomen Datenauswertung (RR = 0,91 (95 %-KI [0,84; 0,98]), p = 0,02; OR = 0,89 (95 %-KI [0,81; 0,98]), p = 0,02; ARR = -1,38 (95 %-KI [-2,53; -0,22]), p = 0,02) bestätigt werden konnte.

Die positiven Ergebnisse von Edoxaban bezüglich der hämorrhagischen Schlaganfälle sowie der kardiovaskulären Mortalität schlugen sich im kombinierten Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität" nieder. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Edoxaban-Behandlung (HR = 0,87 (95 %-KI [0,79; 0,96]), p = 0,005; RR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,96]), p = 0,006; OR = 0,86 (95 %-KI [0,78; 0,96]), p = 0,006; ARR = -1,46 (95 %-KI [-2,50; -0,43]), p = 0,006).

Für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)" ergab sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,97]) und einem p-Wert von p = 0,01 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Edoxaban-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Warfarin. Der Vorteil von Edoxaban zeigte sich auch bei der Berechnung des Relativen Risikos (RR = 0,89 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01), des *Odds Ratios* (OR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,97]), p = 0,01) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR = -1,41 (95 -KI [-2,50; -0,31]), p = 0,01).

Neben den zuvor beschriebenen positiven Ergebnissen zugunsten von Edoxaban ergaben sich für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Jedoch zeigten sich für einzelne Endpunkte („Gesamtmortalität", „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache", „Schlaganfall oder SEE") Trends für eine Überlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin.

Darüber hinaus war Edoxaban einer Therapie mit Warfarin auch hinsichtlich der adjudizierten Blutungsereignisse überlegen.

Bezüglich des Endpunkts „Größere Blutung" ergab sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten einer Warfarin-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil. Die *Hazard Ratio* betrug 0,80 (95 %-KI [0,72; 0,90]) mit einem p-Wert von p = 0,0001. Im Rahmen der dichotomen Datenauswertung konnte dieser

Behandlungsunterschied bestätigt werden (RR = 0,81 (95 %-KI [0,73; 0,90]), p = 0,0001; OR = 0,79 (95 %-KI [0,71; 0,89]), p = 0,0001; ARR = -1,83 (95 %-KI [-2,76; -0,89]), p = 0,0001).

Die Überlegenheit der Therapie mit Edoxaban konnte auch für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ gezeigt werden. Die Patienten unter einer Behandlung mit Edoxaban hatten im Vergleich zur Warfarin-Gruppe ein um 48 % geringeres Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (HR = 0,52 (95 %-KI [0,41; 0,68]), p < 0,0001). Diese Überlegenheit wurde durch das Relative Risiko (RR = 0,53 (95 %-KI [0,41; 0,69]), p < 0,0001), das *Odds Ratio* (OR = 0,52 (95 % -KI [0,40; 0,68]), p < 0,0001) sowie die Absolute Risikoreduktion (ARR = -1,11 (95 %-KI [-1,56; -0,67]), p < 0,0001) gestützt.

Für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ zeigte sich in Bezug auf das *Hazard Ratio* (HR = 0,88 (95 %-KI [0,778; 0,999], p = 0,0486) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban. Das Relative Risiko (RR = 0,89 (95 %-KI [0,786; 1,001]), p = 0,0514), das *Odds Ratio* (OR = 0,88 (95 %-KI [0,772; 1,001]), p = 0,0514) und die Absolute Risikoreduktion (ARR = -0,84 (95 %-KI [-1,69; 0,01]), p = 0,05) ergaben jedoch keinen Unterschied zwischen den Behandlungen.

Während hinsichtlich der größeren gastrointestinalen Blutungen trotz erhöhtem Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden konnten, erwies sich Edoxaban für die größere nicht gastrointestinale Blutung mit einem *Hazard Ratio* von 0,62 (95 %-KI [0,54; 0,72], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch auf Basis der dichotomen Datenauswertung wider (RR = 0,63 (95 %-KI [0,55; 0,73]), p < 0,0001; OR = 0,62 (95 %-KI [0,53; 0,72]), p < 0,0001; ARR = -2,31 (95 %-KI [-3,04; -1,58]), p < 0,0001).

Das signifikant geringere Blutungsrisiko von Edoxaban gegenüber Warfarin beschränkte sich jedoch nicht ausschließlich auf größere Blutungen, sondern konnte auch für die klinisch relevanten nicht größeren Blutungen nachgewiesen werden.

Der Vergleich zwischen Edoxaban und Warfarin zeigte hinsichtlich des adjudizierten Blutungsendpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ einen signifikanten Unterschied zugunsten der Edoxaban-Behandlung (HR = 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]), p = 0,0002; RR = 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,95]), p = 0,0004; OR = 0,86 (95 %-KI [0,79; 0,94]), p = 0,0004; ARR = -2,44 (95 %-KI [-3,78; -1,10]), p = 0,0004).

Während die Patienten unter einer Edoxaban-Behandlung hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ von einer Edoxaban-Therapie gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe profitierten (HR = 0,75 (95 %-KI [0,70; 0,82]), p < 0,0001; RR = 0,78 (95 %-KI [0,73; 0,84]), p < 0,0001; OR = 0,74 (95 %-KI [0,68; 0,81]), p < 0,0001; ARR = -4,32 (95 %-KI [-5,58; -3,07]), p < 0,0001), wiesen die Patienten der Edoxaban-Gruppe für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutungen“ ein signifikant höheres Risiko als die Patienten des Vergleichsarmes auf (HR = 1,53 (95 %-KI [1,30; 1,80]), p < 0,0001; RR = 1,52 (95 %-KI

[1,29; 1,78]), p < 0,0001; OR = 1,55 (95 %-KI [1,31; 1,82]), p < 0,0001; ARR = 1,78 (95 %-KI [1,11; 2,46], p < 0,0001).

Der Vorteil von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf die Blutungsereignisse schlug sich auch bei der Kombination der größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen nieder (HR = 0,85 (95 %-KI [0,80; 0,91]), p < 0,0001). Unter der Behandlung mit Edoxaban war das Risiko um 3,5 % (ARR = -3,52 (95 %-KI [-4,98; -2,07]), p < 0,0001) gesenkt, eine größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,83; 0,93]), p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (OR = 0,83 (95 %-KI [0,77; 0,90]), p < 0,0001) bestätigt werden.

Des Weiteren spiegelt sich der Zusatznutzen von Edoxaban auch bei den Sicherheitsendpunkten wider, in denen die Blutungsereignisse nicht noch einmal erfasst wurden. So war in der vorliegenden Studie das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Edoxaban um circa 2 % (ARR = -1,98 (95 %-KI [-3,62; -0,34]), p = 0,02) reduziert. Das Relative Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, wies mit einem Wert von 0,96 (95 %-KI [0,92; 0,99], p = 0,02) einen signifikanten Vorteil für Patienten in der Edoxaban-Gruppe auf. Das *Odds Ratio* betrug 0,92 (95 %-KI [0,86; 0,99], p = 0,02).

Vergleicht man die beiden Therapien hinsichtlich ihres Nutzen-Schaden-Profils anhand des Endpunkts „Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ erwies sich Edoxaban als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Das *Hazard Ratio* betrug 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,96]) mit einem p-Wert von p = 0,003. Dieses Ergebnis wurde durch die dichotome Datenauswertung gestützt (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,97]), p = 0,003; OR = 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,96]), p = 0,003; ARR = -1,97 (95 %-KI [-3,29; -0,66]), p = 0,003).

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Analysen auf Ebene der Zulassungspopulation bietet Tabelle 4-2.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen von Hinweisen auf oder Belegen für eine Interaktion wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im vorliegenden Modul 4 im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „Körpergewicht“, „*HAS-BLED*-Score“ und „*CHADS*$_2$-Score“ eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Hinsichtlich des Merkmals „Kreatinin-Clearance“ weisen exploratorische Analysen darauf hin, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min („glomeruläre Hyperfiltration“) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl 80–

130 ml/min) unter einer Behandlung mit Edoxaban einerseits vergleichbar niedrige Ereignisraten aufweisen, andererseits die Warfarin-Therapie bei etlichen Endpunkten Vorteile gegenüber Edoxaban aufweist.

Betrachtet man die gepoolten Patientencharakteristika, fällt auf, dass diese kleine Patientengruppe (weniger als 7 % der Studienpopulation) im Vergleich zu anderen Subgruppenkategorien ein spezifisches Profil aufweist. Der durchschnittliche BMI dieser Patienten beträgt 38,1 kg/m^2, 66,6 % leiden unter einer chronischen Herzinsuffizienz, 96,8 % sind Hypertoniker und 52,8 % haben einen manifesten Diabetes mellitus. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Mit lediglich 35,8 % hat zudem die Minderheit der Patienten keine vorangegangene VKA-Therapie erhalten, ist also VKA-naiv. Vorherige Erfahrungen mit einer Warfarintherapie und einer daraus resultierenden guten INR-Einstellung können ein Faktor für die positiven Therapieergebnisse in der Warfarin-Gruppe sein. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Ferner kann die fehlende weitere Reduktion der Ereignisraten unter einer Edoxaban-Therapie auch partiell pharmakologisch begründet sein. Edoxaban wird zu 35 % (der eingenommenen Dosis) renal eliminiert und hat ein hohes Verteilungsvolumen von 107 l. Liegt nun, wie in der Patientengruppe mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 130 ml/min, eine Kombination von glomerulärer Hyperfiltration - begründet durch Diabetes mellitus und Prädiabetes - und malignem Übergewicht vor, führt dies zu niedrigen Edoxaban-Plasmakonzentrationen bzw. Anti-Faktor-Xa-Aktivität, was sich anhand der pharmakokinetischen Analysen in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bestätigen läßt. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Diese Faktoren begründen möglicherweise das Ungleichgewicht der Ergebnisse zwischen Edoxaban und der Vergleichstherapie mit Warfarin in dieser Subpopulation. Diese explorative Analyse hat jedoch keinen konfirmatorischen Charakter und ist aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten im einstelligen Bereich lediglich hypothesengenerierend.

Tabelle 4-2: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TMI 48

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	773 (4,0)	7.036	839 (4,4)	0,92 [0,83; 1,01]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	773 (11,0)	7.036	839 (11,9)	0,92 [0,84; 1,01] 0,91 [0,82; 1,01] -0,94 [-1,99; 0,12]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	530 (2,7)	7.036	611 (3,2)	0,86 [0,77; 0,97]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	530 (7,5)	7.036	611 (8,7)	0,87 [0,78; 0,97] 0,86 [0,76; 0,97] -1,15 [-2,05; -0,25]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität und kombinierte Endpunkte						
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	281 (1,5)	7.036	317 (1,7)	0,88 [0,75; 1,03]	p = 0,11	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	281 (4,0)	7.036	317 (4,5)	0,89 [0,76; 1,04] 0,88 [0,75; 1,04] -0,51 [-1,18; 0,16]	p = 0,13 p = 0,13 p = 0,13	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schlaganfall (ischämisch)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	236 (1,3)	7.036	235 (1,3)	1,00 [0,83; 1,19]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	236 (3,4)	7.036	235 (3,3)	1,00 [0,84; 1,20] 1,00 [0,84; 1,21] 0,01 [-0,58; 1,21]	p = 0,96 p = 0,96 p = 0,96	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Schlaganfall (hämorrhagisch)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	49 (0,3)	7.036	90 (0,5)	0,54 [0,38; 0,77]	p = 0,0005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	49 (0,7)	7.036	90 (1,3)	0,54 [0,39; 0,77] 0,54 [0,38; 0,77] -0,58 [-0,91; -0,26]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schlaganfall (zur Behinderung führend)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	54 (0,3)	7.036	57 (0,3)	0,94 [0,65; 1,36]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	54 (0,8)	7.036	57 (0,8)	0,95 [0,65; 1,37] 0,95 [0,65; 1,38] -0,04 [-0,34; 0,25]	p = 0,78 p = 0,78 p = 0,78	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	15 (0,1)	7.036	23 (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]	p = 0,19	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	15 (0,2)	7.036	23 (0,3)	0,65 [0,34; 1,25] 0,65 [0,34; 1,25] -0,11 [-0,29; 0,06]	p = 0,19 p = 0,19 p = 0,19	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Myokardinfarkt						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	133 (0,7)	7.036	141 (0,8)	0,94 [0,74; 1,19]	p = 0,60	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	133 (1,9)	7.036	141 (2,0)	0,94 [0,75; 1,19] 0,94 [0,74; 1,20] -0,11 [-0,57; 0,34]	p = 0,63 p = 0,63 p = 0,63	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
TIA						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	106 (0,6)	7.036	95 (0,5)	1,11 [0,84; 1,47]	p = 0,45	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	106 (1,5)	7.036	95 (1,4)	1,12 [0,85; 1,47] 1,12 [0,85; 1,48] 0,16 [-0,24; 0,55]	p = 0,43 p = 0,43 p = 0,43	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	296 (1,6)	7.036	337 (1,8)	0,87 [0,74; 1,02]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	296 (4,2)	7.036	337 (4,8)	0,88 [0,75; 1,02] 0,87 [0,74; 1,02] -0,58 [-1,27; 0,10]	p = 0,10 p = 0,10 p = 0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
***Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis – Auswertung in der mITT-Population*[c]**						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	292 (1,6)	7.012	336 (1,8)	0,86 [0,74; 1,01]	p = 0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	292 (4,2)	7.012	336 (4,8)	0,87 [0,75; 1,01] 0,86 [0,74; 1,01] -0,63 [-1,31; 0,06]	p = 0,07 p = 0,07 p = 0,07	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	949 (5,0)	7.036	1.046 (5,6)	0,90 [0,82; 0,98]	p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	949 (13,5)	7.036	1.046 (14,9)	0,91 [0,84; 0,98] 0,89 [0,81; 0,98] -1,38 [-2,53; -0,22]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	728 (3,9)	7.036	831 (4,4)	0,87 [0,79; 0,96]	p = 0,005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	728 (10,4)	7.036	831 (11,8)	0,88 [0,80; 0,96] 0,86 [0,78; 0,96] -1,46 [-2,50; -0,43]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	827 (4,4)	7.036	926 (5,0)	0,88 [0,81; 0,97]	p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	827 (11,8)	7.036	926 (13,2)	0,89 [0,82; 0,98] 0,88 [0,80; 0,97] -1,41 [-2,50; -0,31]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit						
Größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	546 (3,0)	7.012	674 (3,7)	0,80 [0,72; 0,90] *0,80 [0,716; 0,898]*	p = 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	546 (7,8)	7.012	674 (9,6)	0,81 [0,73; 0,90] *0,81 [0,727; 0,902]* 0,79 [0,71; 0,89] -1,83 [-2,76; -0,89]	p = 0,0001 p = 0,0001 p = 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Intrakranielle größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	88 (0,5)	7.012	166 (0,9)	0,52 [0,41; 0,68]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	88 (1,3)	7.012	166 (2,4)	0,53 [0,41; 0,69] 0,52 [0,40; 0,68] -1,11 [-1,55; -0,67]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	464 (2,5)	7.012	523 (2,9)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,778; 0,999]*	p = 0,05 *p = 0,0486*	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	464 (6,6)	7.012	523 (7,5)	0,89 [0,79; 1,00] *0,89 [0,786; 1,001]* 0,88 [0,77; 1,00] *0,88 [0,772; 1,001]* -0,84 [-1,69; 0,01]	p = 0,05 *p = 0,0514* p = 0,05 *p = 0,0514* p = 0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	279 (1,5)	7.012	441 (2,4)	0,62 [0,54; 0,72]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	279 (4,0)	7.012	441 (6,3)	0,63 [0,55; 0,73] 0,62 [0,53; 0,72] -2,31 [-3,04;-1,58]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	286 (1,5)	7.012	246 (1,3)	1,16 [0,98; 1,38]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	286 (4,1)	7.012	246 (3,5)	1,16 [0,98; 1,37] 1,17 [0,98; 1,39] 0,57 [-0,06; 1,20]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.355 (8,1)	7.012	1.526 (9,3)	0,87 [0,81; 0,94]	p = 0,0002	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.355 (19,3)	7.012	1.526 (21,8)	0,89 [0,83; 0,95] 0,86 [0,79; 0,94] -2,44 [-3,78; -1,10]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.076 (6,2)	7.012	1.379 (8,3)	0,75 [0,70; 0,82]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.076 (15,4)	7.012	1.379 (19,7)	0,78 [0,73; 0,84] 0,74 [0,68; 0,81] -4,32 [-5,58; -3,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	367 (2,0)	7.012	242 (1,3)	1,53 [1,30; 1,80] *Kehrwert:* *0,65 [0,56; 0,77]*	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen geringeren Nutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	367 (5,2)	7.012	242 (3,5)	1,52 [1,29; 1,78] *Kehrwert:* *0,66 [0,56; 0,78]* 1,55 [1,31; 1,82] 1,78 [1,11; 2,46]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen geringeren Nutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarina,b**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.722 (10,6)	7.012	1.969 (12,4)	0,85 [0,80; 0,91]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.722 (24,6)	7.012	1.969 (28,1)	0,87 [0,83; 0,93] 0,83 [0,77; 0,90] *0,83 [0,773; 0,899]* -3,52 [-4,98; -2,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	6.092 (86,9)	7.012	6.065 (86.5)	1,00 [0,99; 1,02] 1,03 [0,94; 1,14] 0,39 [-0,74; 1,51]	p = 0,50 p = 0,50 p = 0,50	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	2.979 (42,5)	7.012	3.118 (44,5)	0,96 [0,92; 0,99] 0,92 [0,86; 0,99] -1,98 [-3,62; -0,34]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	784 (11,2)	7.012	768 (11,0)	1,02 [0,93; 1,12] 1,02 [0,92; 1,14] 0,23 [-0,81; 1,27]	p = 0,67 p = 0,67 p = 0,67	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	417 (6,0)	7.012	420 (6,0)	0,99 [0,87; 1,13] 0,99 [0,86; 1,14] -0,04 [-0,83; 0,74]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarina,b		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Net Clinical Outcome						
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	1.323 (7,3)	7.036	1.462 (8,1)	0,89 [0,83; 0,96]	p = 0,003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	1.323 (18,8)	7.036	1.462 (20,8)	0,91 [0,85; 0,97] 0,88 [0,81; 0,96] -1,97 [-3,29; -0,66]	p = 0,003 p = 0,003 p = 0,003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

a: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis wurde zur Ableitung des Zusatznutzens in kursiv dargestellt.
b: Im vorliegenden Dossier wurde zur Ableitung des Ausmaßes eines geringeren Nutzens eine umgedrehte Effektrichtung herangezogen, um eine sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen
c: Die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ wurde ergänzend anhand der im Studienbericht primär geplanten Analyse in der mITT-Population dargestellt.
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung, OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Gesamtmortalität			
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,81 [0,68; 0,96], p = 0,01 HR = 0,88 [0,75; 1,02], p = 0,09 HR = 1,07 [0,87; 1,33], p = 0,51 HR = 1,84 [1,08; 3,15], p = 0,03	p = 0,01 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,97 [0,84; 1,11], p = 0,63 OR = 0,96 [0,83; 1,12], p = 0,63 ARR = -0,30 [-1,51; 0,92], p = 0,63 RR = 0,88 [0,78; 1,00], p = 0,04 OR = 0,86 [0,75; 1,00], p = 0,04 ARR = -1,95 [-3,83; -0,07], p = 0,04	RR = 0,32 OR = 0,29 ARR = 0,15 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,81 [0,64; 1,02], p = 0,08 OR = 0,78 [0,59; 1,03], p = 0,08 ARR = -3,62 [-7,60; 0,36], p = 0,08 RR = 0,94 [0,85; 1,04], p = 0,26 OR = 0,94 [0,84; 1,05], p = 0,26 ARR = -0,63 [-1,71; 0,45], p = 0,26	RR = 0,24 OR = 0,22 ARR = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,82 [0,71; 0,96], p = 0,01 OR = 0,79 [0,65; 0,95], p = 0,01 ARR = -3,88 [-6,88; -0,88], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,008 (Beleg) ARR = 0,003 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,88 [0,77; 1,02], p = 0,10 OR = 0,87 [0,74; 1,03], p = 0,10 ARR = -1,32 [-2,89; 0,24], p = 0,10	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,06 [0,87; 1,30], p = 0,56 OR = 1,07 [0,86; 1,33], p = 0,56 ARR = 0,47 [-1,13; 2,06] p = 0,56	
	> 130 ml/min	RR = 1,81 [1,08; 3,05], p = 0,03 OR = 1,89 [1,09; 3,29], p = 0,02 ARR = 3,88 [0,61; 7,16], p = 0,02	
Kardiovaskuläre Mortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,72 [0,53; 0,98], p = 0,04 HR = 0,89 [0,79; 1,01], p = 0,08	p = 0,18 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,81 [0,67; 0,99], p = 0,04 HR = 0,75 [0,62; 0,90], p = 0,002 HR = 1,06 [0,83; 1,36], p = 0,65 HR = 2,05 [1,07; 3,94], p = 0,03	p = 0,007 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,73 [0,55; 0,98], p = 0,04 OR = 0,70 [0,51; 0,98], p = 0,03 ARR = -3,74 [-7,19; -0,30], p = 0,03	RR = 0,21 OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,89 [0,79; 1,01], p = 0,07 OR = 0,89 [0,78; 1,01], p = 0,07 ARR = -0,85 [-1,78; 0,07], p = 0,07	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,83 [0,69; 0,99], p = 0,04 OR = 0,80 [0,65; 0,99], p = 0,04 ARR = -2,80 [-5,44; -0,16], p = 0,04	RR = 0,007 (Beleg) OR = 0,006 (Beleg) ARR = 0,001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,76 [0,63; 0,91], p = 0,002 OR = 0,74 [0,61; 0,90], p = 0,002 ARR = -2,06 [-3,38; -0,75], p = 0,002	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,05 [0,82; 1,34], p = 0,70 OR = 1,05 [0,81; 1,36], p = 0,70 ARR = 0,27 [-1,10; 1,64], p = 0,70	
	> 130 ml/min	RR = 2,02 [1,07; 3,84], p = 0,03 OR = 2,09 [1,07; 4,08], p = 0,03 ARR = 3,17 [0,41; 5,94], p = 0,02	
Schlaganfall (hämorrhagisch)			
Geschlecht (T*ime-to-Event* Analyse)	weiblich	HR = 0,30 [0,15; 0,59], p = 0,0005	p = 0,04 (Beleg)
	männlich	HR = 0,70 [0,46; 1,06], p = 0,09	
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich	RR = 0,30 [0,15; 0,59], p < 0,0001 OR = 0,30 [0,15; 0,59], p < 0,0001 ARR = -0,95 [-1,46; -0,45], p < 0,0001	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,08 (Hinweis)
	männlich	RR = 0,71 [0,47; 1,07], p = 0,10 OR = 0,71 [0,47; 1,07], p = 0,10 ARR = -0,36 [-0,79; 0,07], p = 0,10	
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	RR = 0,68 [0,35; 1,34], p = 0,26 OR = 0,68 [0,35; 1,34], p = 0,26 ARR = -0,27 [-0,74; 0,20], p = 0,26	RR = 0,45 OR = 0,44 ARR = 0,14 (Hinweis)
	Rest	RR = 0,50 [0,34; 0,75], p = 0,001 OR = 0,50 [0,33; 0,75], p = 0,001 ARR = -0,76 [-1,19; -0,32], p = 0,001	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schlaganfall (zur Behinderung führend)			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,18 [0,74; 1,89], p = 0,48 HR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15	p = 0,12 (Hinweis)
CHADS$_2$-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 3 > 3	HR = 1,36 [0,85; 2,18], p = 0,20 HR = 0,47 [0,24; 0,91], p = 0,03	p = 0,01 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,20 [0,75; 1,91], p = 0,45 OR = 1,20 [0,75; 1,92], p = 0,45 ARR = 0,15 [-0,24; 0,54], p = 0,45 RR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15 OR = 0,63 [0,34; 1,19], p = 0,15 ARR = -0,32 [-0,77; 0,12], p = 0,15	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
CHADS$_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 1,37 [0,86; 2,20], p = 0,19 OR = 1,38 [0,86; 2,21], p = 0,19 ARR = 0,21 [-0,10; 0,51], p = 0,18 RR = 0,47 [0,25; 0,92], p = 0,03 OR = 0,47 [0,24; 0,92], p = 0,03 ARR = -0,89 [-1,66; -0,12], p = 0,02	RR = 0,008 (Beleg) OR = 0,008 (Beleg) ARR = 0,009 (Beleg)
Myokardinfarkt			
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 1,02 [0,78; 1,34], p = 0,86 OR = 1,03 [0,78; 1,35], p = 0,86 ARR = 0,04 [-0,43; 0,52], p = 0,86 RR = 0,73 [0,45; 1,18], p = 0,20 RR = 0,72 [0,44; 1,19], p = 0,20 RR = -0,94 [-2,36; 0,49], p = 0,20	RR = 0,22 OR = 0,22 ARR = 0,20 (Hinweis)
TIA			
Alter (*Time-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 0,86 [0,59; 1,26], p = 0,43 HR = 1,49 [0,99; 2,24], p = 0,06	p = 0,05 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,87 [0,59; 1,27], p = 0,46 OR = 0,86 [0,59; 1,27], p = 0,46 ARR = -0,18 [-0,66; 0,30], p = 0,46 RR = 1,49 [0,99; 2,23], p = 0,06 OR = 1,50 [0,99; 2,26], p = 0,06 ARR = 0,65 [-0,01; 1,32], p = 0,06	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,77 [0,61; 0,97], p = 0,03 HR = 0,92 [0,84; 1,02], p = 0,10	p = 0,14 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,84 [0,72; 0,98], p = 0,03 HR = 0,79 [0,69; 0,91], p = 0,0007 HR = 1,12 [0,93; 1,35], p = 0,25 HR = 1,85 [1,12; 3,04], p = 0,02	p = 0,0006 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,95 [0,84; 1,07], p = 0,38 OR = 0,94 [0,82; 1,08], p = 0,38 ARR = -0,61 [-1,97; 0,74], p = 0,38 RR = 0,87 [0,78; 0,97], p = 0,01 OR = 0,84 [0,74; 0,96], p = 0,01 ARR = -2,58 [-4,60; -0,56], p = 0,01	RR = 0,30 OR = 0,25 ARR = 0,11 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,79 [0,64; 0,97], p = 0,03 OR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03 ARR = -4,83 [-9,09; -0,58], p = 0,03 RR = 0,93 [0,85; 1,02], p = 0,11 OR = 0,92 [0,83; 1,02], p = 0,11 ARR = -0,98 [-2,17; 0,21], p = 0,11	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,86 [0,75; 0,98], p = 0,03 OR = 0,82 [0,69; 0,98], p = 0,03 ARR = -3,56 [-6,72; -0,39], p = 0,03	RR = 0,0007 (Beleg) OR = 0,0005 (Beleg) ARR = 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,81 [0,71; 0,92], p = 0,001 OR = 0,78 [0,68; 0,91], p = 0,001 ARR = -2,92 [-4,66; -1,19], p = 0,001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,10 [0,92; 1,32], p = 0,28 OR = 1,12 [0,92; 1,36], p = 0,28 ARR = 0,99 [-0,79; 2,77], p = 0,28	
	> 130 ml/min	RR = 1,81 [1,12 ; 2,94], p = 0,02 OR = 1,90 [1,13; 3,20], p = 0,02 ARR = 4,47 [0,97; 7,96], p = 0,01	
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03	p = 0,19 (Hinweis)
	> 60 kg	HR = 0,89 [0,80; 0,99], p = 0,04	
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min	HR = 0,86 [0,72; 1,02], p = 0,09	p < 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	HR = 0,70 [0,60; 0,82], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	HR = 1,14 [0,92; 1,40], p = 0,23	
	> 130 ml/min	HR = 2,14 [1,19; 3,83], p = 0,01	
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,19 OR = 0,91 [0,78; 1,05], p = 0,19 ARR = -0,84 [-2,08; 0,40], p = 0,19	RR = 0,36 OR = 0,33 ARR = 0,15 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,84 [0,73; 0,96], p = 0,008 OR = 0,81 [0,70; 0,95], p = 0,008 ARR = -2,43 [-4,22; -0,64], p = 0,008	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,76 [0,60; 0,97], p = 0,03 OR = 0,72 [0,54; 0,97], p = 0,03 ARR = -4,37 [-8,24; -0,49], p = 0,03 RR = 0,90 [0,81; 0,99], p = 0,04 OR = 0,89 [0,79; 0,99], p = 0,04 ARR = -1,13 [-2,20; -0,06], p = 0,04	RR = 0,22 OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,88 [0,75; 1,03], p = 0,10 OR = 0,85 [0,70; 1,03], p = 0,10 ARR = -2,40 [-5,30; 0,49], p = 0,10 RR = 0,72 [0,62; 0,83], p < 0,0001 OR = 0,69 [0,58; 0,81], p < 0,0001 ARR = -3,56 [-5,12; -2,01], p < 0,0001 RR = 1,12 [0,92; 1,37], p = 0,26 OR = 1,13 [0,91; 1,41], p = 0,26 ARR = 0,93 [-0,68; 2,54], p = 0,26 RR = 2,10 [1,18; 3,71], p = 0,01 OR = 2,19 [1,20; 4,00], p = 0,01 ARR = 4,19 [1,11; 7,27], p = 0,008	RR < 0,0001 (Beleg) OR < 0,0001 (Beleg) ARR < 0,0001 (Beleg)
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)			
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,87 [0,74; 1,03], p = 0,11 HR = 0,74 [0,64; 0,86], p < 0,0001 HR = 1,10 [0,90; 1,34], p = 0,35 HR = 2,00 [1,18; 3,40], p = 0,01	p = 0,0002 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,89 [0,77; 1,03], p = 0,13 OR = 0,86 [0,72; 1,04], p = 0,13 ARR = -2,35 [-5,34; 0,65], p = 0,12	RR = 0,0002 (Beleg) OR = 0,0002 (Beleg) ARR = 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,76 [0,66; 0,87], p < 0,0001 OR = 0,73 [0,63; 0,85], p < 0,0001 ARR = -3,38 [-5,02; -1,73], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,09 [0,90; 1,31], p = 0,39 OR = 1,10 [0,89; 1,35], p = 0,39 ARR = 0,75 [-0,95; 2,45], p = 0,39	
	> 130 ml/min	RR = 1,95 [1,17; 3,26], p = 0,01 OR = 2,05 [1,18; 3,54], p = 0,01 ARR = 4,53 [1,19; 7,88], p = 0,008	
Größere Blutung			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,65 [0,46; 0,91], p = 0,01 HR = 0,82 [0,73; 0,93], p = 0,002	p = 0,19 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,67 [0,48; 0,93], p = 0,02 OR = 0,64 [0,45; 0,93], p = 0,02 ARR = -3,82 [-6,94; -0,71], p = 0,02	RR = 0,23 OR = 0,23 ARR = 0,18 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,83 [0,74; 0,93], p = 0,001 OR = 0,81 [0,72; 0,92], p = 0,001 ARR = -1,60 [-2,58; -0,63], p = 0,001	
CHADS$_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3	RR = 0,83 [0,73; 0,95], p = 0,005 OR = 0,82 [0,71; 0,94], p = 0,005 ARR = -1,46 [-2,49; -0,44], p = 0,005	RR = 0,40 OR = 0,37 ARR = 0,18 (Hinweis)
	> 3	RR = 0,75 [0,62; 0,92], p = 0,005 OR = 0,73 [0,58; 0,91], p = 0,005 ARR = -3,09 [-5,26; -0,93], p = 0,005	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Intrakranielle größere Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 HR = 0,61 [0,45; 0,84], p = 0,002	p = 0,08 (Hinweis)
HAS-BLED-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 3 ≥ 3	HR = 0,59 [0,44; 0,80], p = 0,0006 HR = 0,37 [0,22; 0,63], p = 0,0002	p = 0,14 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,62 [0,43; 0,88], p = 0,008 OR = 0,61 [0,42; 0,88], p = 0,008 ARR = -0,70 [-1,22; -0,19], p = 0,008 RR = 0,46 [0,32; 0,66], p < 0,0001 OR = 0,45 [0,31; 0,65], p < 0,0001 ARR = -1,73 [-2,51; -0,95], p < 0,0001	RR = 0,25 OR = 0,24 ARR = 0,03 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 ARR = -1,46 [-2,13; -0,78], p < 0,0001 RR = 0,62 [0,46; 0,85], p = 0,003 OR = 0,62 [0,45; 0,84], p = 0,002 ARR = -0,90 [-1,48; -0,32], p = 0,002	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,07 (Hinweis) ARR = 0,22
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,60 [0,44; 0,80], p = 0,001 OR = 0,59 [0,44; 0,80], p = 0,001 ARR = -0,78 [-1,23; -0,34], p = 0,001 RR = 0,38 [0,23; 0,64], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,22; 0,63], p < 0,0001 ARR = -2,88 [-4,35; -1,41], p < 0,0001	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,12 (Hinweis) ARR = 0,007 (Beleg)
$CHADS_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 0,56 [0,41; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,55 [0,40; 0,75], p < 0,0001 ARR = -0,92 [-1,39; -0,44], p < 0,0001 RR = 0,48 [0,30; 0,76], p = 0,002 OR = 0,47 [0,29; 0,75], p = 0,002 ARR = -1,79 [-2,87; -0,70], p = 0,001	RR = 0,58 OR = 0,57 ARR = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,67 [0,45; 1,01], p = 0,06 HR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,15	p = 0,17 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,75 [0,59; 0,96], p = 0,02 HR = 1,07 [0,89; 1,29], p = 0,44 HR = 0,76 [0,58; 0,98], p = 0,03 HR = 0,63 [0,33; 1,19], p = 0,15	p = 0,04 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,69 [0,47; 1,02], p = 0,07 OR = 0,68 [0,45; 1,03], p = 0,07 ARR = -2,58 [-5,30; 0,14], p = 0,06 RR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,15 OR = 0,90 [0,79; 1,04], p = 0,15 ARR = -0,65 [-1,54; 0,24], p = 0,15	RR = 0,19 (Hinweis) OR = 0,19 (Hinweis) ARR = 0,19 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,77 [0,61; 0,97], p = 0,03 OR = 0,75 [0,58; 0,97], p = 0,03 ARR = -2,46 [-4,64; -0,28], p = 0,03 RR = 1,08 [0,90; 1,29], p = 0,41 OR = 1,08 [0,90; 1,31], p = 0,41 ARR = 0,56 [-0,77; 1,89], p = 0,41 RR = 0,76 [0,59; 0,97], p = 0,03 OR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03 ARR = -1,51 [-2,86; -0,17], p = 0,03 RR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15 OR = 0,62 [0,32; 1,18], p = 0,15 ARR = -2,04 [-4,79; 0,71], p = 0,15	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,54 [0,42; 0,70], p < 0,0001 HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,0001	p = 0,19 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,64 [0,52; 0,80], p < 0,0001 OR = 0,63 [0,51; 0,79], p < 0,0001 ARR = -1,73 [-2,57; -0,90], p < 0,0001 RR = 0,62 [0,51; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,60 [0,48; 0,74], p < 0,0001 ARR = -3,20 [-4,51; -1,89], p < 0,0001	RR = 0,80 OR = 0,73 ARR = 0,07 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,55 [0,42; 0,70], p < 0,0001 OR = 0,53 [0,41; 0,69], p < 0,0001 ARR = -2,78 [-3,92; -1,63], p < 0,0001 RR = 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,55; 0,81], p < 0,0001 ARR = -2,02 [-2,97; -1,08], p < 0,0001	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,32
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,65 [0,55; 0,77], p < 0,0001 OR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,0001 ARR = -1,91 [-2,66; -1,16], p < 0,0001 RR = 0,58 [0,44; 0,78], p < 0,0001 OR = 0,56 [0,41; 0,76], p < 0,0001 ARR = -4,43 [-6,75; -2,10], p < 0,0001	RR = 0,52 OR = 0,45 ARR = 0,04 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,59 [0,45; 0,78], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,42; 0,77], p < 0,0001 ARR = -3,68 [-5,61; -1,75], p < 0,0001 RR = 0,64 [0,52; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,62 [0,50; 0,78], p < 0,0001 ARR = -2,44 [-3,59; -1,29], p < 0,0001 RR = 0,71 [0,53; 0,96], p = 0,03 OR = 0,70 [0,51; 0,96], p = 0,03 ARR = -1,30 [-2,43; -0,16], p = 0,03 RR = 0,42 [0,17; 1,03], p = 0,06 OR = 0,41 [0,17; 1,02], p = 0,06 ARR = -2,07 [-4,18; 0,03], p = 0,05	RR = 0,65 OR = 0,64 ARR = 0,19 (Hinweis)
Gastrointestinale größere Blutung			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,62 [0,34; 1,12], p = 0,11 HR = 1,24 [1,03; 1,48], p = 0,02	p = 0,03 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,95 [0,67; 1,33], p = 0,75 HR = 1,51 [1,18; 1,94], p = 0,001 HR = 0,88 [0,62; 1,25], p = 0,48 HR = 1,00 [0,41; 2,47], p = 0,99	p = 0,04 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,01 [0,72; 1,41, p = 0,97 OR = 1,01 [0,71; 1,42], p = 0,97 ARR = 0,02 [-0,90; 0,93], p = 0,97 RR = 1,22 [1,00; 1,47], p = 0,05 OR = 1,23 [1,00; 1,50], p = 0,05 ARR = 0,85 [0,01; 1,69], p = 0,05	RR = 0,34 OR = 0,33 ARR = 0,19 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,64 [0,36; 1,14], p = 0,13 OR = 0,63 [0,34; 1,14], p = 0,13 ARR = -1,51 [-3,42; 0,40], p = 0,12	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	> 60 kg	RR = 1,23 [1,03; 1,47], p = 0,02 OR = 1,24 [1,04; 1,49], p = 0,02 ARR = 0,80 [0,13; 1,47], p = 0,02	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,96 [0,69; 1,34], p = 0,81 OR = 0,96 [0,67; 1,36], p = 0,81 ARR = -0,20 [-1,81; 1,41], p = 0,81	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,51 [1,18; 1,93], p = 0,001 OR = 1,54 [1,19; 1,99], p = 0,001 ARR = 1,71 [0,70; 2,72], p = 0,001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,88 [0,62; 1,23], p = 0,45 OR = 0,87 [0,61; 1,24], p = 0,45 ARR = -0,39 [-1,39; 0,61], p = 0,45	
	> 130 ml/min	RR = 1,01 [0,41; 2,45], p = 0,99 OR = 1,01 [0,41; 2,50], p = 0,99 ARR = 0,01 [-1,91; 1,93], p = 0,99	
Klinisch relevante nicht größere Blutung			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre	HR = 0,92 [0,83; 1,01], p = 0,09	p = 0,11 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	HR = 0,81 [0,73; 0,91], p = 0,0002	
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich	HR = 0,74 [0,66; 0,84], p < 0,0001	p = 0,001 (Beleg)
	männlich	HR = 0,95 [0,87; 1,04], p = 0,29	
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,66 [0,52; 0,83], p = 0,0003	p = 0,01 (Beleg)
	> 60 kg	HR = 0,90 [0,83; 0,97], p = 0,007	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,73 [0,62; 0,85], p < 0,0001 HR = 0,89 [0,80; 0,99], p = 0,03 HR = 0,95 [0,83; 1,10], p = 0,48 HR = 0,95 [0,68; 1,32], p = 0,76	p = 0,08 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,93 [0,85; 1,02], p = 0,11 OR = 0,91 [0,82; 1,02], p = 0,11 ARR = -1,34 [-2,98; 0,30], p = 0,11 RR = 0,84 [0,77; 0,93] p < 0,0001 OR = 0,80 [0,71; 0,90], p < 0,0001 ARR = -4,15 [-6,39; -1,91], p < 0,0001	RR = 0,15 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,77 [0,69; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,72 [0,63; 0,82], p < 0,0001 ARR = -5,18 [-7,31; -3,04], p < 0,0001 RR = 0,96 [0,89; 1,05], p = 0,38 OR = 0,95 [0,86; 1,06], p = 0,38 ARR = -0,77 [-2,48; 0,94], p = 0,38	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,95 [0,83; 1,08], p = 0,44 OR = 0,94 [0,80; 1,10], p = 0,44 ARR = -0,79 [-2,79; 1,20], p = 0,44 RR = 0,86 [0,80; 0,93], p < 0,0001 OR = 0,83 [0,75; 0,91], p < 0,0001 ARR = -3,42 [-5,16; -1,68], p < 0,0001	RR = 0,24 OR = 0,18 ARR = 0,05 (Hinweis)
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,90 [0,84; 0,97], p = 0,007 OR = 0,88 [0,80; 0,97], p = 0,007 ARR = -1,94 [-3,35; -0,54], p = 0,007 RR = 0,85 [0,75; 0,97], p = 0,01 OR = 0,80 [0,66; 0,95], p = 0,01 ARR = -4,89 [-8,77; -1,01], p = 0,01	RR = 0,47 OR = 0,33 ARR = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,70 [0,57; 0,86], p = 0,001 OR = 0,63 [0,49; 0,82], p = 0,001 ARR = -7,73 [-12,06; -3,41], p < 0,0001 RR = 0,91 [0,85; 0,98], p = 0,01 OR = 0,89 [0,82; 0,97], p = 0,01 ARR = -1,86 [-3,26; -0,45], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,01 (Beleg) ARR = 0,01 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,77 [0,68; 0,89], p < 0,0001 OR = 0,72 [0,60; 0,86], p < 0,0001 ARR = -5,99 [-9,17; -2,82], p < 0,0001 RR = 0,90 [0,82; 1,00], p = 0,04 OR = 0,88 [0,78; 0,99], p = 0,04 ARR = -2,18 [-4,26; -0,10], p = 0,04 RR = 0,96 [0,84; 1,09], p = 0,49 OR = 0,95 [0,81; 1,11], p = 0,48 ARR = -0,81 [-3,08; 1,46], p = 0,48 RR = 0,94 [0,70; 1,27], p = 0,70 OR = 0,93 [0,65; 1,34], p = 0,70 ARR = -0,95 [-5,83; 3,94], p = 0,70	RR = 0,14 (Hinweis) OR = 0,12 (Hinweis) ARR = 0,07 (Hinweis)
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,64 [0,56; 0,73], p < 0,0001 HR = 0,83 [0,75; 0,92], p = 0,0003	p = 0,001 (Beleg)
Region (T*ime-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,83 [0,71; 0,98], p = 0,02 HR = 0,72 [0,66; 0,79], p < 0,0001	p = 0,12 (Hinweis)
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,54 [0,42; 0,70], p < 0,0001 HR = 0,78 [0,72; 0,85], p < 0,0001	p = 0,007 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,0001 HR = 0,77 [0,68; 0,87], p < 0,0001 HR = 0,81 [0,69; 0,94], p = 0,006 HR = 0,88 [0,62; 1,26], p = 0,49	p = 0,17 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,66 [0,59; 0,75], p < 0,0001 OR = 0,61 [0,53; 0,71], p < 0,0001 ARR = -6,93 [-8,95; -4,90], p < 0,0001 RR = 0,86 [0,78; 0,94], p = 0,001 OR = 0,83 [0,74; 0,93], p = 0,001 ARR = -2,74 [-4,34; -1,14], p = 0,001	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,85 [0,74; 0,98], p = 0,03 OR = 0,83 [0,70; 0,98], p = 0,03 ARR = -2,10 [-3,98; -0,22], p = 0,03 RR = 0,75 [0,69; 0,82], p < 0,0001 OR = 0,70 [0,63; 0,78], p < 0,0001 ARR = -5,59 [-7,23; -3,96], p < 0,0001	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,10 (Hinweis) ARR = 0,006 (Beleg)
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,79 [0,73; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,76 [0,69; 0,84], p < 0,0001 ARR = -3,67 [-4,99; -2,36], p < 0,0001 RR = 0,74 [0,65; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,55; 0,81], p < 0,0001 ARR = -7,65 [-11,33; -3,98], p < 0,0001	RR = 0,45 OR = 0,26 ARR = 0,05 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,59 [0,46; 0,74], p < 0,0001 OR = 0,52 [0,39; 0,69], p < 0,0001 ARR = -9,56 [-13,60; -5,51], p < 0,0001 RR = 0,81 [0,75; 0,87], p < 0,0001 OR = 0,77 [0,70; 0,84], p < 0,0001 ARR = -3,75 [-5,07; -2,43], p < 0,0001	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,009 (Beleg) ARR = 0,008 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,69 [0,59; 0,80], p < 0,0001 OR = 0,63 [0,52; 0,76], p < 0,0001 ARR = -7,42 [-10,42; -4,42], p < 0,0001	RR = 0,28 OR = 0,22 ARR = 0,07 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,79 [0,71; 0,88], p < 0,0001 OR = 0,75 [0,66; 0,86], p < 0,0001 ARR = -4,27 [-6,23; -2,32], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,82 [0,71; 0,95], p = 0,007 OR = 0,79 [0,67; 0,94], p = 0,007 ARR = -2,94 [-5,06; -0,82], p = 0,006	
	> 130 ml/min	RR = 0,89 [0,64; 1,23], p = 0,48 OR = 0,87 [0,60; 1,28], p = 0,48 ARR = -1,65 [-6,28; 2,98], p = 0,48	
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre	HR = 1,94 [1,54; 2,45], p < 0,0001	p = 0,003 (Beleg)
	≥ 75 Jahre	HR = 1,18 [0,94; 1,48], p = 0,17	
HAS-BLED-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 3	HR = 1,69 [1,40; 2,05], p < 0,0001	p = 0,05 (Beleg)
	≥ 3	HR = 1,17 [0,86; 1,59], p = 0,33	
$CHADS_2$-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 3	HR = 1,65 [1,36; 2,00], p < 0,0001	p = 0,15 (Hinweis)
	> 3	HR = 1,27 [0,94; 1,71], p = 0,13	
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 1,92 [1,53; 2,41], p < 0,0001 OR = 1,97 [1,56; 2,50], p < 0,0001 ARR = 2,42 [1,60; 3,24], p < 0,0001	RR = 0,002 (Beleg) OR = 0,003 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	≥ 75 Jahre	RR = 1,18 [0,94; 1,47], p = 0,16 OR = 1,19 [0,94; 1,51], p = 0,16 ARR = 0,83 [-0,32; 1,98], p = 0,16	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 1,68 [1,39; 2,03], p < 0,0001 OR = 1,71 [1,41; 2,08], p < 0,0001 ARR = 1,91 [1,23; 2,60], p < 0,0001 RR = 1,17 [0,87; 1,57], p = 0,30 OR = 1,18 [0,86; 1,63], p = 0,30 ARR = 1,16 [-1,05; 3,38], p = 0,30	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,05 (Hinweis) ARR = 0,53
CHADS$_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 1,64 [1,36; 1,98], p < 0,0001 OR = 1,67 [1,37; 2,04], p < 0,0001 ARR = 1,95 [1,21; 2,70], p < 0,0001 RR = 1,25 [0,93; 1,67], p = 0,14 OR = 1,26 [0,93; 1,72], p = 0,14 ARR = 1,18 [-0,38; 2,75], p = 0,14	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,38
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,75 [0,67; 0,83], p < 0,0001 HR = 0,93 [0,85; 1,00], p = 0,06	p = 0,002 (Beleg)
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,68 [0,56; 0,83], p = 0,0002 HR = 0,88 [0,82; 0,94], p = 0,0002	p = 0,02 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,71 [0,62; 0,82], p < 0,0001 HR = 0,91 [0,83; 1,00], p = 0,05 HR = 0,88 [0,78; 1,00], p = 0,06[d] HR = 0,92 [0,68; 1,25], p = 0,60	p = 0,03 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,90 [0,83; 0,97], p = 0,006 OR = 0,87 [0,78; 0,96], p = 0,006 ARR = -2,49 [-4,29; -0,70], p = 0,006 RR = 0,85 [0,79; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,79 [0,70; 0,88], p < 0,0001 ARR = -5,16 [-7,58; -2,73], p < 0,0001	RR = 0,35 OR = 0,22 ARR = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,77 [0,71; 0,85], p < 0,0001 OR = 0,71 [0,63; 0,80], p < 0,0001 ARR = -6,45 [-8,79; -4,11], p < 0,0001 RR = 0,94 [0,88; 1,01], p = 0,07 OR = 0,92 [0,83; 1,01], p = 0,07 ARR = -1,74 [-3,60; 0,12], p = 0,07	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,91 [0,81; 1,02], p = 0,10 OR = 0,89 [0,77; 1,02], p = 0,10 ARR = -1,91 [-4,16; 0,34], p = 0,10 RR = 0,86 [0,81; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,81 [0,74; 0,88], p < 0,0001 ARR = -4,49 [-6,37; -2,62], p < 0,0001	RR = 0,38 OR = 0,25 ARR = 0,08(Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,73 [0,61; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,64 [0,51; 0,81], p < 0,0001 ARR = -8,88 [-13,60; -4,16], p < 0,0001 RR = 0,89 [0,84; 0,95], p < 0,0001 OR = 0,86 [0,79; 0,93], p < 0,0001 ARR = -2,93 [-4,46; -1,40], p < 0,0001	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,76 [0,68; 0,85], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,57; 0,79], p < 0,0001 ARR = -8,51 [-11,97; -5,04], p < 0,0001 RR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,06 OR = 0,90 [0,80; 1,00], p = 0,06 ARR = -2,20 [-4,46; 0,07], p = 0,06 RR = 0,89 [0,80; 1,00], p = 0,05 OR = 0,86 [0,75; 1,00], p = 0,05 ARR = -2,51 [-4,98; -0,05], p = 0,05 RR = 0,92 [0,70; 1,20], p = 0,53 OR = 0,90 [0,64; 1,26], p = 0,53 ARR = -1,67 [-6,87; 3,52], p = 0,53	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse			
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,97 [0,94; 1,01], p = 0,11 OR = 0,75 [0,53; 1,07], p = 0,11 ARR = -2,57 [-5,74; 0,60], p = 0,11 RR = 1,01 [0,99; 1,02], p = 0,24 OR = 1,06 [0,96; 1,18], p = 0,24 ARR = 0,72 [-0,48; 1,91] p = 0,24	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,89 [0,84; 0,95], p < 0,0001 OR = 0,82 [0,73; 0,91], p < 0,0001 ARR = -5,00 [-7,67; -2,33], p < 0,0001 RR = 1,00 [0,95; 1,05], p = 0,88 OR = 0,99 [0,91; 1,08], p = 0,88 ARR = -0,16 [-2,24; 1,92], p = 0,88	RR = 0,005 (Beleg) OR = 0,005 (Beleg) ARR = 0,005 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,79 [0,70; 0,89], p < 0,0001 OR = 0,65 [0,52; 0,80], p < 0,0001 ARR = -10,76 [-15,99 ; -5,53], p < 0,0001 RR = 0,98 [0,94; 1,02], p = 0,25 OR = 0,96 [0,89; 1,03], p = 0,25 ARR = -1,02 [-2,74; 0,71], p = 0,25	RR = 0,0007 (Beleg) OR = 0,0006 (Beleg) ARR = 0,0006 (Beleg)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,10 [0,95; 1,27], p = 0,20 OR = 1,11 [0,95; 1,30], p = 0,20 ARR = 0,75 [-0,40; 1,91], p = 0,20 RR = 0,96 [0,85; 1,08], p = 0,51 OR = 0,95 [0,83; 1,10], p = 0,51 ARR = -0,65 [-2,55; 1,26], p = 0,51	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,22

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	RR = 1,13 [0,96; 1,33], p = 0,14 OR = 1,15 [0,95; 1,38], p = 0,14 ARR = 1,28 [0,44; 3,00], p = 0,14	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,14 (Hinweis)
	Rest	RR = 0,97 [0,87; 1,09], p = 0,60 OR = 0,97 [0,85; 1,10], p = 0,60 ARR = -0,35 [-1,65; 0,96], p = 0,60	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,89 [0,77; 1,03], p = 0,12 OR = 0,86 [0,72; 1,04], p = 0,12 ARR = -2,44 [-5,49; 0,60], p = 0,12	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,10 (Hinweis) ARR = 0,13 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,14 [0,98; 1,32], p = 0,09 OR = 1,15 [0,98; 1,36], p = 0,09 ARR = 1,33 [-0,21; 2,87], p = 0,09	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,00 [0,80; 1,25], p = 0,99 OR = 1,00 [0,79; 1,27], p = 0,99 ARR = 0,01 [-1,47; 1,50], p = 0,99	
	> 130 ml/min	RR = 1,30 [0,80; 2,13], p = 0,29 OR = 1,33 [0,78; 2,25], p = 0,29 ARR = 1,81 [-1,53; 5,15], p = 0,29	
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschte Ereignisse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 1,12 [0,93; 1,37], p = 0,24 OR = 1,13 [0,92; 1,39], p = 0,24 ARR = 0,54 [-0,36; 1,43], p = 0,24	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,08 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,89 [0,74; 1,06], p = 0,19 OR = 0,88 [0,73; 1,07], p = 0,19 ARR = -0,94 [-2,36; 0,47], p = 0,19	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3	RR = 1,07 [0,92; 1,24], p = 0,36 OR = 1,08 [0,92; 1,26], p = 0,36 ARR = 0,38 [-0,44; 1,21], p = 0,36	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	≥ 3	RR = 0,75 [0,57; 1,00], p = 0,05 OR = 0,73 [0,54; 1,00],p = 0,05 ARR = -2,32 [-4,62; -0,01], p = 0,05	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,73 [0,57; 0,93], p = 0,01 OR = 0,70 [0,54; 0,92], p = 0,01 ARR = -2,82 [-4,95; -0,68], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,01 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,14 [0,94; 1,39], p = 0,19 OR = 1,15 [0,93; 1,42], p = 0,19 ARR = 0,81 [-0,40; 2,01], p = 0,19	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,02 [0,77; 1,35], p = 0,89 OR = 1,02 [0,76; 1,37], p = 0,89 ARR = 0,08 [-1,11; 1,28], p = 0,89	
	> 130 ml/min	RR = 1,57 [0,84; 2,92], p = 0,16 OR = 1,60 [0,84; 3,07], p = 0,16 ARR = 2,04 [-0,72; 4,80], p = 0,15	
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,75 [0,61; 0,93], p = 0,01	p = 0,07 (Hinweis)
	> 60 kg	HR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,04	
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min	HR = 0,85 [0,74; 0,98], p = 0,02	p = 0,17 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	HR = 0,85 [0,76; 0,96], p = 0,006	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	HR = 0,99 [0,85; 1,16], p = 0,94	
	> 130 ml/min	HR = 1,18 [0,80; 1,74], p = 0,41	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 0,92 [0,84; 1,02], p = 0,12 OR = 0,91 [0,81; 1,03], p = 0,12 ARR = -1,22 [-2,78; 0,33], p = 0,12	RR = 0,50 OR = 0,39 ARR = 0,16 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,88 [0,81; 0,97], p = 0,006 OR = 0,85 [0,75; 0,95], p = 0,006 ARR = -3,18 [-5,46; -0,91], p = 0,006	
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,78 [0,66; 0,94], p = 0,008 OR = 0,72 [0,57; 0,92], p = 0,008 ARR = -6,29 [-10,90; -1,68], p = 0,008	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,93 [0,86; 0,99], p = 0,03 OR = 0,91 [0,83; 0,99], p = 0,03 ARR = -1,48 [-2,85; -0,12], p = 0,03	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,87 [0,78; 0,98], p = 0,02 OR = 0,82 [0,70; 0,97], p = 0,02 ARR = -4,14 [-7,56; -0,72], p = 0,02	RR = 0,21 OR = 0,15 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,87 [0,79; 0,96], p = 0,006 OR = 0,84 [0,74; 0,95], p = 0,006 ARR = -2,84 [-4,85; -0,82], p = 0,006	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,99 [0,86; 1,14], p = 0,91 OR = 0,99 [0,84; 1,17], p = 0,91 ARR = -0,12 [-2,22; 1,98], p = 0,91	
	> 130 ml/min	RR = 1,17 [0,81; 1,69], p = 0,40 OR = 1,19 [0,79; 1,81], p = 0,40 ARR = 1,81 [-2,42; 6,05], p = 0,40	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
$CHADS_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3	RR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,05 OR = 0,91 [0,82; 1,00], p = 0,05 ARR = -1,43 [-2,87; 0,00], p = 0,05	RR = 0,36 OR = 0,28 ARR = 0,15 (Hinweis)
	> 3	RR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,01 OR = 0,82 [0,70; 0,96], p = 0,01 ARR = -3,93 [-6,99; -0,86], p = 0,01	
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko,			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Bericht wurde der Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiterem weiteren Risikofaktor bewertet.

Die Therapie mit Edoxaban in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Die Studie weist sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der umfassenden Patientenzahl von 14.071 Patienten in den zulassungsrelevanten Dosierungen und der hohen Ergebnissicherheit kann die Studie zur Ableitung eines Hinweises herangezogen werden.

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

Entsprechend der Methoden des IQWiG ergeben sich für eine Reihe von Endpunkten signifikante Unterschiede mit einem Hinweis auf einen geringen, einen beträchtlichen bzw. einen erheblichen Zusatznutzen zugunsten von Edoxaban.

Statistisch signifikante Unterschiede mit Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens zeigen sich bei den Endpunkten „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall (hämorrhagisch)“, „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“, „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“, „Größere Blutung“, „Intrakranielle größere Blutung“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“.

Ein überwiegender Teil dieser Endpunkte kann der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden und ist für Patienten mit einem nicht valvulärem Vorhofflimmern von großer klinischer Relevanz.

In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich, dass Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) ein erhöhtes Risiko besitzen, einen Schlaganfall (5-fach erhöht) oder eine systemische Embolie zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (4-fach erhöht). [Boggon 2012, Frost 2001, Kannel 2008] Darüber hinaus gehen mit diesen Ereignissen schwerwiegende Komplikationen und Folgen für den Patienten einher. So führt ein

Schlaganfall bei circa 40 % aller Schlaganfallpatienten zu einer langfristig einschränkenden Behinderung und ist eine der häufigsten Ursachen für eine anhaltende Invalidität im Erwachsenenalter. [Sitzer M. 2003] Mehr als ein Drittel aller hämorrhagischen Schlaganfallpatienten versterben sogar innerhalb eines Monats oder tragen ein dauerhaft erhöhtes Mortalitätsrisiko. [Gonzalez-Perez 2013] Größere Blutungen implizieren per definitionem (tödliche Blutung, Reduktion des Hämoglobinwertes von mindestens 20 g pro Liter, Transfusion von mindestens zwei Blutkonserven oder eine symptomatische Blutung in einer kritischen Region oder Organ) bereits eine hohe Patientenrelevanz. Intrakranielle Blutungen stellen dabei die schwerste und häufigste tödliche Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie dar. [Hart 1995]

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

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

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

- ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer nicht gastrointestinaler Blutungen bei vergleichbaren Ereignisraten für größere gastrointestinale Blutungen in den Behandlungsarmen;

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer Blutungen;

- ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich klinisch relevanter nicht größerer nicht gastrointestinaler Blutungen;

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen;

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse;

- ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Warfarin, der aus dem positiven Nutzen-Risiko-Profil „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ resultiert.

Demgegenüber steht

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Zielsetzung des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin).

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Gesamtmortalität“ und „Kardiovaskuläre Mortalität“), Morbidität („Schlaganfall“, „Systemisches embolisches Ereignis“, „Myokardinfarkt“, „Transitorische ischämische Attacke“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit („Blutungen“, „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“) und *Net Clinical Outcome*.

In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien (RCT) ein.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.
E3	Intervention	Edoxaban gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Vitamin-K-Antagonisten
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtmortalität • Kardiovaskuläre Mortalität **Morbidität und kombinierte Endpunkte** • Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) • Schlaganfall (ischämisch) • Schlaganfall (hämorrhagisch) • Schlaganfall (zur Behinderung führend) • Systemisches embolisches Ereignis (SEE) • Myokardinfarkt (MI) • TIA • Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität • Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

		• EQ-5D-3L **Sicherheit** • Größere Blutung • Intrakranielle größere Blutung • Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) • Größere nicht gastrointestinale Blutung • Größere gastrointestinale Blutung • Klinisch relevante nicht größere Blutung • Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung • Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung • Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ***Net Clinical Outcome*:** • Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität
E6	Studiendauer	≥ 6 Monate
E7	Publikationssprache	keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	ja (Studienbericht oder anderer ausreichender Ergebnisbericht)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

Studientyp (Design)

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT) möglich und durchführbar. Da RCT bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Patientenpopulation (Indikation)

Edoxaban ist indiziert zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Gemäß den Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Methodenpapier 4.2 „*muss bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Einschlusskriterium Patientenpopulation erfüllt sein. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind*.“ [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

Intervention

Edoxaban wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Niereneinschränkung (15–50 ml/min), einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder einer begleitenden Medikation folgender P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol) ist eine Dosisadjustierung auf 30 mg Edoxaban einmal täglich notwendig. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Vergleichstherapie

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch Vitamin-K-Antagonisten festgelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität:

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität

Morbidität und kombinierte Endpunkte:

- Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)
- Schlaganfall (ischämisch)
- Schlaganfall (hämorrhagisch)
- Schlaganfall (zur Behinderung führend)
- SEE
- MI
- TIA
- Schlaganfall oder SEE
- Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität
- Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität
- MACE

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- EQ-5D-3L

Sicherheit:

- Größere Blutung
- Intrakranielle größere Blutung
- Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)
- Größere nicht gastrointestinale Blutung
- Größere gastrointestinale Blutung
- Klinisch relevante nicht größere Blutung

- Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung
- Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung
- Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung
- UE
- UE nach SOC und PT sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC
- SUE
- Studienabbruch aufgrund UE
- Studienabbruch aufgrund SUE

Net Clinical Outcome:

- Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte überprüft.

Studiendauer

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Edoxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern langfristig erfolgen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c] Die *European Medicines Agency* (EMA) macht in ihrer Leitlinie „*Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation*" jedoch keine genaueren Angaben zur Mindeststudiendauer klinischer Studien. [European Medicines Agency (EMA) 2014] Entsprechend der Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten festgelegt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

Publikationssprache

Es erfolgte keine Einschränkung auf ausgewählte Publikationssprachen.

Vollpublikation verfügbar

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Doppelpublikation

Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 25.03.2015 in MEDLINE®, Embase®, Embase®-Alert und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. In MEDLINE®, Embase® und Embase®-Alert wurde eine systematische Suche nach randomisierten Studien zu Edoxaban durchgeführt.

Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen lediglich mit der Einschränkung nach klinischen Studien.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der MEDLINE®-, Cochrane-, Embase®- und Embase®-Alert-Datenbank.

Am 05.06.2015 wurde ein Update der Suchen in MEDLINE®, Embase® und Embase®-Alert durchgeführt. Die Suche wurde dabei in MEDLINE®, Embase® und Embase®-Alert auf das Zeitsegment vom 25.03.2015 bis 05.06.2015 eingeschränkt. Da in der Cochrane-Datenbank keine zeitlich limitierte Suche nach Studien für dieses Zeitsegment möglich war, erfolgte am 16.06.2015 eine neue Suche in der Cochrane-Datenbank, welche die primäre Suche vom 25.03.2015 ersetzte.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (http://clinicaltrials.gov/), *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (http://apps.who.int/trialsearch/) der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention („Edoxaban“, „Lixiana“, „Savaysa“, „DU176-b“, „DU176b“, DU176 b“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Ebenso wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die vollständigen Suchen in den vorstehenden Studienregistern wurden am 23.03.2015 durchgeführt. Zudem wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Am 05.06.2015 wurde ein Update der Suche durchgeführt. In den Studienregistern *clinicaltrials.gov und EU Clinical Trials Register* wurde die Suche auf das Zeitsegment 23.03.2015 bis 05.06.2015 eingeschränkt und eine Suche nach aktualisierten bzw. neuen Registereinträgen durchgeführt. Nicht mehr aktuelle Registereinträge wurden dabei sowohl im Anhang 4-D als auch in den Anlagen des Moduls 5 durch aktuelle Einträge ersetzt. Die Suche in den Registern Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen und wurden mit der Suche vom 23.03.2015 verglichen.

Die Suchstrategien für alle Studienregister sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde anhand der prädefinierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen. Dabei erfolgte zunächst eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden fachlichen Prüfern wurde diskutiert und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse von Endpunkten:

- adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten fachlichen Prüfer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der fachlichen Prüfer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Gingen mehr als 30 % der behandelten Patienten nicht in die Auswertung ein, wurden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts nicht dargestellt. Betrug die Auswertungspopulation weniger als 85 % der randomisierten Studienpopulation oder betrug die Differenz der zwischen den

Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 %, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009]

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt ebenfalls separat bestimmt und in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ eingeordnet.

Wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, der Patientenpopulation, der Intervention und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus werden die Interventionen pro Studie inklusive ihrer Begleitmedikationen dargestellt (siehe Tabelle 4-12).

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation wurde durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie demografische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Kreatinin-Clearance, vorausgegangene VKA-Therapie, *CHADS$_2$*-Score, *HAS-BLED*-Score, vorausgegangener Schlaganfall und vorausgegangene TIA) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Die Darstellung der Baselinecharakterstika erfolgte ebenso für die analysierten Subgruppen Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest), *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3), *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3), Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg), und Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130ml/min).

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

In der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurden die Ergebnisse für die vier Analysesets (*modified Intention to treat* (mITT)-, *Intention to treat* (ITT)-, *Per-Protocol* (PP)- und *Safety*-Population) dargestellt, welche im Detail im Anhang 4-E beschrieben sind. Die mITT- und die *Safety*-Population zeigen keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Patienten und sind identisch. Im vorliegenden Dossier wurden die Mortalitäts-, Morbiditäts- und der *Net-Clinical-Outcome*-Endpunkt auf Basis der ITT-Population sowie die Sicherheitsendpunkte auf Basis der *Safety*-Population ausgewertet. Ergänzend wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder SEE“ auch anhand der mITT-Population dargestellt.

Darüber hinaus wurde der Therapieeffekt im Studienbericht anhand von verschiedenen Beobachtungszeiträumen berichtet. Die Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit wurde anhand der mITT-Population in der *On-Treatment*-Periode untersucht, während die ITT-Population in der *Overall-Study*-Periode die Grundlage für den Test auf Überlegenheit bildete. Die Sicherheitsanalysen wurden in der *Safety*-Population für die *On-Treatment*- und die *Overall-Study*-Periode ausgewertet, wobei die *On-Treatment*-Periode die primär geplante Analyse darstellte.

Die verschiedenen Beobachtungszeiträume waren wie folgt definiert:

- Die *Overall-Study*-Periode wurde definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung/erster Studienmedikation bis zur *Common-Study-End-Date* (CSED)-Visite.

- Die *On-Treatment*-Periode wurde definiert als der Zeitraum, in dem der Patient die Studienmedikation einnahm, bis drei Tage nach der letzten Dosis dieses Zeitraumes oder bis zur CSED-Visite. Die Behandlung eines Patienten konnte mehrere Zeiträume umfassen, wenn dieser vorübergehend die Studienmedikation absetzte und diese wieder fortsetzte.

Aufgrund der Kritik des IQWiG, in der Nutzenbewertung zu Apixaban (neues Anwendungsgebiet) (Auftrag A12-20), zur Heranziehung der geplanten Behandlungsperiode anstatt der tatsächlichen [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013], wird abweichend von der im Studienbericht primär geplanten Sicherheitsanalyse (*On-Treatment*-Periode) im Folgenden die *Overall-Study*-Periode berichtet.

Time-to-Event-Variablen wurden anhand der *Hazard Ratio* (HR) sowie für die Hauptendpunkte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ basiert auf einem COX-Regressionsmodell mit den Behandlungen sowie beiden dichotomisierten Stratifizierungsvariablen ($CHADS_2$-Score und dem Dosisadjustierungsfaktor) als Kovariate.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des Relativen Risikos (RR), der *Odds Ratio* (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) zusammengefasst. Dargestellt wurden Patienten mit mindestens einem Ereignis.

In Anlehnung an die im *Statistical Analysis Plan* (SAP) definierte Regel wurden das *Hazard Ratio*, das Relative Risiko, das *Odds Ratio*, die ARR sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle (KI) und p−Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Gruppe < 5 betrug.

Im Folgenden wurden alle Werte auf zwei Nachkommastellen gerundet. Im Falle von Grenzwerten, wurden zur Identifizierung signifikanter Ergebnisse oder zur Beurteilung der Relevanz der Ergebnisse mehrere Nachkommastellen angegeben.

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Einordnung in die Nutzenkategorien erfolgte auf der Basis folgender Bewertungsschemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV)
- Methodenpapier 4.2 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

Der Begriff „Nutzen“ wird in der AM-NutzenV als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ bestimmt (AM-NutzenV §2, Absatz 3). „Zusatznutzen“ ist der „qualitativ oder quantitativ“ höhere Nutzen „als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist“ (AM-NutzenV §2, Absatz 4). Ausmaß und therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden „unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ quantifiziert (AM-NutzenV §5, Absatz 7). Ein erheblicher Zusatznutzen wird nach der Verfahrensordnung des G-BA als „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Zusatznutzens im Sinne von §2 Absatz 3“ verstanden. Aufgeführt werden hier „die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“. Die Kategorie „beträchtlich“ liegt vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine „bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ erreicht wird (hierzu zählen nach § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV die „Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“) sowie „insbesondere eine Verringerung von nicht schwer-

wiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ Die AM-NutzenV macht keine quantitativen Angaben zur Operationalisierung dieser Einstufung. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010]

IQWiG Bewertungsschema

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko ≥ 5 %[b]	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90
a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums. b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.				

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß des Beratungsgespräches vom 02. Juli 2014 und der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b] wurde von der Geschäftsstelle des G-BA dargestellt, „*…dass patientenrelevante Endpunkte die folgenden sind*

Mortalität

- *Gesamtmortalität*
- *Kardiovaskuläre Mortalität*

Morbidität

- *Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)*
- *Schlaganfall (ischämisch oder unbekannter Ursache)*
- *Schlaganfall (ischämisch)*
- *Schlaganfall (hämorrhagisch)*
- *Schlaganfall (unbekannter Ursache)*
- *Schlaganfall (zur Behinderung führend)*
- *Systemische Embolie*
- *Myokardinfarkt*
- *TIA*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *generisch (SF36) und krankheitsspezifisch*

Sicherheit

- *größere Blutungen*
- *intrakranielle größere Blutungen*
- *größere Blutungen anderer Lokalisation (extrakraniell, inkl. gastrointestinal)*
- *klinisch relevante nicht größere Blutungen*
- *Gesamtrate unerwünschte Ereignisse*
- *Gesamtrate Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

- *Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse*
- *Therapieabbruch wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse*
- *Schlaganfall, systemische Embolien, größere Blutungen oder Mortalität (kombinierter Endpunkt Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen)".*

Der vom G-BA als patientenrelevant angesehene Endpunkt „Systemische Embolie" entspricht dem vom Hersteller im Dossier herangezogenen Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis (SEE)". Darüber hinaus differenzierte der G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch Schlaganfälle ischämischer, hämorrhagischer oder unbekannter Ursache. Da in der vorliegenden Studie ENGAGE AF-TIMI 48 jedoch alle aufgetretenen Schlaganfälle als ischämisch oder hämorrhagisch klassifiziert werden konnten, liegen keine Schlaganfälle unbekannter Ursache vor. Im Weiteren werden daher die Schlaganfälle ohne die Kategorie „Unbekannte Ursache" differenziert dargestellt.

Neben den in der Niederschrift des Beratungsgespräches genannten patientenrelevanten Endpunkten wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens zusätzlich der Morbiditätsendpunkt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" sowie Kombinationen aus den einzelnen Endpunkten herangezogen. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" wurde seitens des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Beratungsanforderung 2014-B-035 (Edoxaban zur Behandlung von venösen Thromboembolien) als patientenrelevant beschrieben. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a] Da dieser Endpunkt ebenfalls in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern erhoben wurde und Ereignisse aufgetreten sind, wurde dieser Endpunkt aus Gründen der Konsistenz auch in dieser Indikation berichtet. In Ergänzung zur Spezifikation in der Niederschrift des Beratungsgespräches wurde der Endpunkt „Größere Blutung" separat für die reine größere gastrointestinale Blutung ausgewertet, da gemäß Literatur das häufigere Auftreten von gastrointestinalen Blutungen unter NOAK beschrieben wird. [Holster 2013] Um ein umfassende Darstellung zu erhalten, wurden ebenso die größeren nicht gastrointestinalen Blutungen analysiert. In Analogie wurden die klinisch relevanten nicht größere Blutungen ebenfalls differenziert nach klinisch relevanten nicht größeren gastrointestinalen Blutungen sowie klinisch relevanten nicht größeren nicht gastrointestinalen Blutungen dargestellt.

Darüber hinaus werden ergänzend unerwünschte Ereignisse (UE) differenziert nach *System Organ Class* (SOC) auf Studienebene dargestellt. Für die Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse wurde die Tabelle 3 der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) herangezogen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c] Dabei wurden die in den klinischen Studien identifizierten häufigen Nebenwirkungen (Anämie, Epistaxis, Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, Mund-/Pharynxblutung, kutane Weichteilgewebsblutung, Ausschlag, makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung, vaginale Blutung, Blutung an der Punktionsstelle, abnormaler

Leberfunktionstest, Übelkeit, erhöhter Bilirubinwert im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Juckreiz) für eine weitere Analyse ausgewählt. Dabei wurden die individuellen unerwünschten Ereignisse differenziert nach Schweregrad dargestellt. Während für die *Preferred Terms* schwerwiegende Ereignisse ausgewiesen wurden, wurden die adjudizierten Blutungsereignisse differenziert nach größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen dargestellt.

Ergänzend wurden in Anlehnung an die Nutzenbewertung A14-42 des IQWiG alle UE (SOC oder PT) mit einer Häufigkeit ≥ 5 % sowie SUE und Therapieabbrüche mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in einer Behandlungsgruppe ausgewählt und im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014]

Zusätzlich wurde das *Net Clinical Outcome* „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ für das vorliegende Dossier aufbereitet.

Die Zusammenfassung der patientenrelevanten einzelnen Endpunkte zu sogenannten *Net Clinical Outcomes* ist von besonderem Interesse, da diese bei Betrachtung der Wirksamkeitsparameter die Veränderung des therapeutischen Gesundheitszustandes und unter Hinzunahme von einem Sicherheitsendpunkt eine Nutzen-Schaden-Abwägung darstellen. Ein solches Vorgehen wird auch in der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation”* von der EMA empfohlen. *“A clinically relevant net clinical benefit secondary endpoint consisting of “all strokes (i. e. ischaemic, undefined and haemorrhagic stroke) and other non-central nervous system embolic events” is therefore recommended. All major bleedings, all-cause death or vascular death may also be acceptable for inclusion as a part of a net clinical benefit secondary endpoint.”* [European Medicines Agency (EMA) 2014] Aus diesem Grund wurden die im Dossier dargestellten kombinierten Endpunkte als patientenrelevant eingestuft.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wird im Abschnitt 4.3 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen finden sich im Studienbericht:

Zeit bis zum Auftreten eines Schlaganfalls oder eines systemischen embolischen Ereignisses

Die im Studienbericht präspezifizierte Analyse des Endpunkts „Schlaganfall oder SEE“ beruhte auf der mITT-Population in der *On-Treatment*-Periode. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss folgender Parameter auf das Ergebnis untersucht:

1. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode ausgewertet.

2. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der mITT-Population einschließlich aller Ereignisse (Schlaganfall/systemisches embolisches Ereignis), die während der *Overall-Study*-Periode aufgetreten sind, ausgewertet.

3. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population einschließlich aller Ereignisse (Schlaganfall/systemisches embolisches Ereignis), die während der *Overall-Study*-Periode aufgetreten sind, ausgewertet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- a priori definierte Subgruppenanalysen
- a posteriori definierte Subgruppenanalysen

A priori definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie ENGAGE AF-TIMI 48 a priori definiert:

Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer vs. Frauen)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/Pazifische Insulaner, Andere)
- Ethnizität (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/ Lateinamerikaner)
- Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (<30 ml/min, 30-50 ml/min, > 50–< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (ja, nein)
- Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg) und (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)
- *$CHADS_2$*-Score (≤ 3, > 3)
- vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)
- vorheriger Schlaganfall (ja, nein)
- vorherige TIA (ja, nein)
- vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)
- Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)
- Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)
- Art des Vorhofflimmerns (paroxysomal, persistent, permanent)

- Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)

- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (> 66,4 % (Median), ≤ 66,4 % (Median))

- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)

- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (1.Quartil (≤ 57,7 %), 2. Quartil (>57,7 %-≤ 66,4 %), 3. Quartil (> 66,4 %-≤ 73,9 %), 4. Quartil (≥ 73,9 %))

Die Durchführung der a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ erfolgte für die mITT-Population und die *On-Treatment*-Periode, die mITT-Population und die *Overall-Study*-Periode, die PP-Population und die *On-Treatment*-Periode, die PP-Population und die *Overall-Study*-Periode und für die ITT-Population und die *Overall-Study*-Periode.

Die folgenden Subgruppenanalysen zur Begleitmedikation während der Studie wurden auf Basis der mITT-Population und der *On-Treatment*-Periode, der mITT-Population und der *Overall-Study*-Periode, der PP-Population und der *On-Treatment*-Periode und der PP-Population und der *Overall-Study*-Periode analysiert:

- Begleitmedikation während der Studie – Aspirin (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – NSAR (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Verapamil (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Chinidin (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARB) (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Diuretika (ja, nein)

Dahingegen wurden die a priori geplanten Subgruppenanalysen zur Begleitmedikation bei Studienbeginn lediglich in der mITT-Population und der *On-Treatment*-Periode und in der mITT-Population und der *Overall-Study*-Periode ausgewertet:

- Medikation zu Studienbeginn – Aspirin (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Thienopyridine (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Clopidogrel (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Ticlopidin (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Prasugrel (ja, nein)

Zusätzlich wurde der Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ nach Ländern anhand der mITT-Population und der *On-Treatment*-Periode und in der ITT-Population und der *Overall Study*-Periode ausgewertet:

- Länder (Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Tschechien, Deutschland, Japan, Polen, Russland, Ukraine, USA), mITT-Population in der *On-Treatment*-Periode
- Länder (Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Kanada, Tschechien, Deutschland, Dänemark, Indien, Japan, Polen, Russland, Ukraine, USA), ITT-Population in der *Overall-Study*-Periode

Größere Blutung

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) und (< 80 Jahre, ≥ 80 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/Pazifische Insulaner, Andere)
- Ethnizität (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/ Lateinamerikaner)
- Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, 30–50 ml/min, > 50–< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (ja, nein)
- Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg) und (≤ 60 kg, > 60 kg)

- Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)
- *$CHADS_2$*-Score (≤ 3, > 3)
- vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)
- vorheriger Schlaganfall (ja, nein)
- vorherige TIA (ja, nein)
- vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)
- Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)
- Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)
- Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)
- Medikation zu Studienbeginn – Aspirin (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Thienopyridine (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Clopidogrel (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Ticlopidin (ja, nein)
- Medikation zu Studienbeginn – Prasugrel (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Aspirin (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – NSAR (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Verapamil (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Chinidin (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder ARB (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Diuretika (ja, nein)

Die Durchführung der a priori Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung“ erfolgte in der *Safety*-Population anhand der *On-Treatment*- und der *Overall-Study*-Periode.

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) und (< 80 Jahre, ≥ 80 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/Pazifische Insulaner, Andere)
- Ethnizität (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/ Lateinamerikaner)
- Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, 30–50 ml/min, > 50–< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin/Dronedaron bei Randomisierung (ja, nein)
- Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg) und (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)
- *$CHADS_2$*-Score (≤ 3, > 3)
- vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)
- vorheriger Schlaganfall (ja, nein)
- vorherige TIA (ja, nein)
- vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)
- Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)
- Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)
- Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)
- Begleitmedikation während der Studie – Aspirin (ja, nein)

- Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – NSAR (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Verapamil (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Chinidin (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder ARB (ja, nein)
- Begleitmedikation während der Studie – Diuretika (ja, nein)

Die Durchführung der a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ erfolgte in der *Safety*-Population anhand der *On-Treatment*- und der *Overall-Study*-Periode.

Darüber hinaus wurden für die Endpunkte „Größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ und „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ auf Basis der *Safety*-Population und der *On-Treatment*-Periode folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (> 66,4 % (Median), ≤ 66,4 % (Median))
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (1.Quartil (≤ 57,7 %), 2. Quartil (>57,7 %-≤ 66,4 %), 3. Quartil (> 66,4 %-≤ 73,9 %), 4. Quartil (≥ 73,9 %))

Für die Endpunkte „Größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ und „Intrakranielle größere Blutung“ wurden auf Basis der *Safety*-Population in der *On-Treatment*- und der *Overall Study*-Periode folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn (≤ 30 ml/min)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (≤ 30 ml/min)

- Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn (15-30 ml/min)

A posteriori definierte Subgruppenanalysen

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und *Net Clinical Outcome*), sofern noch nicht a priori berechnet, zusätzlich folgende Analysen a posteriori durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)
- *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)
- $CHADS_2$-Score (≤ 3, > 3)
- Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min–< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min–≤ 130 ml/min, > 130ml/min)

Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls ist bei Erwachsenen im Alter von 70 – 79 Jahren mit 7,1 % am höchsten. [Busch 2013] *European Medicines Agency* (EMA) und *Food and Drug Administration* (FDA) fordern hinsichtlich des Alters eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten. [European Medicines Agency (EMA) 1994, U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2012] In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wurden bereits Patienten < 75 vs. ≥ 75 Jahre in Subgruppenanalysen gesondert betrachtet. Der Trennwert von < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre wurde bereits zur Differenzierung älterer Patienten seitens des IQWiG in der Nutzenbewertung Apixaban (neues Anwendungsgebiet) (Auftrag A14-28) anerkannt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014] Daher wurde im vorliegenden Dossier die a priori geplante Subgruppenanalyse für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte komplettiert.

Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)

Die Zuordnung der Länder sowie der jeweilige Anteil an Patienten ist Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 zu entnehmen.

Tabelle 4-5: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ mit jeweiligem Anteil an Patienten

Land	**Edoxaban 60/30 mg n (%)**	**Warfarin n (%)**
Belgien	44 (1,8)	41 (1,7)
Bulgarien	175 (7,2)	179 (7,2)
Schweiz	1 (0,0)	0 (0,0)
Tschechische Republik	373 (15,3)	411 (16,5)
Deutschland	294 (12,1)	312 (12,6)
Dänemark	80 (3,3)	68 (2,7)
Spanien	65 (2,7)	45 (1,8)
Estland	55 (2,3)	76 (3,1)
Finnland	18 (0,7)	9 (0,4)
Frankreich	38 (1,6)	40 (1,6)
Großbritannien und Nordirland	121 (5,0)	133 (5,4)
Griechenland	27 (1,1)	14 (0,6)
Kroatien	33 (1,4)	54 (2,2)
Ungarn	145 (6,0)	151 (6,1)
Italien	55 (2,3)	60 (2,4)
Niederlande	49 (2,0)	64 (2,6)
Norwegen	8 (0,3)	11 (0,4)
Polen	424 (17,4)	396 (15,9)
Portugal	71 (2,9)	47 (1,9)
Rumänien	144 (5,9)	141 (5,7)
Slowakei	133 (5,5)	143 (5,8)
Schweden	78 (3,2)	89 (3,6)

Tabelle 4-6: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Rest“ mit jeweiligem Anteil an Patienten

Land	**Edoxaban 60/30 mg n (%)**	**Warfarin n (%)**
Argentinien	345 (4,9)	352 (5,0)
Australien	40 (0,6)	30 (0,4)
Brasilien	243 (3,5)	237 (3,4)
Chile	91 (1,3)	74 (1,1)
China	152 (2,2)	165 (2,3)
Guatemala	48 (0,7)	48 (0,7)
Indien	222 (3,2)	233 (3,3)
Israel	91 (1,3)	104 (1,5)
Japan	336 (4,8)	337 (4,8)
Kanada	271 (3,9)	260 (3,7)
Kolumbien	42 (0,6)	51 (0,7)
Korea	86 (1,2)	65 (0,9)
Mexiko	70 (1,0)	60 (0,9)
Neuseeland	50 (0,7)	40 (0,6)
Peru	47 (0,7)	66 (0,9)
Philippinen	36 (0,5)	43 (0,6)
Russland	407 (5,8)	375 (5,3)
Serbien	108 (1,5)	95 (1,4)
Südafrika	92 (1,3)	97 (1,4)
Taiwan	72 (1,0)	77 (1,1)
Thailand	42 (0,6)	40 (0,6)
Türkei	39 (0,6)	41 (0,6)
USA	1.288 (18,3)	1.302 (18,5)
Ukraine	386 (5,5)	360 (5,1)

Die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurde in insgesamt 1.420 Prüfzentren in 46 Ländern durchgeführt. Dabei wurde in insgesamt 1.393 Studienzentren jeweils mindestens ein Patient randomisiert. In den a priori definierten Analysen wurden die Länder in 6 Regionen eingeteilt (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik/Südafrika und Japan). Die a posteriori definierten Subgruppen „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ und „Rest“ bilden hingegen weitgehend regulatorische Verwaltungsbereiche ab.

Die Zuordnung der Länder zu den Subgruppenkategorien „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ sowie „Rest“ mit den jeweiligen Patientenanteilen ist in den Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 dargestellt.

HAS-BLED-Score (< 3, ≥ 3)

Der *HAS-BLED*-Score dient der Klassifizierung und Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine Antikoagulationstherapie erhalten sollten. Pro Risikofaktor erhält der Patient einen von maximal neun möglichen Punkten. Folgende Risikofaktoren werden im *HAS-BLED*-Score definiert: Hypertonie, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Schlaganfall, vorherige größere Blutungen oder eine Prädisposition für Blutungen, labile *International-Normalized-Ratio* (INR)-Werte, Alter ≥ 65 Jahre, begleitende Medikamenten- oder Alkoholabusus. [Pisters 2010] Patienten mit einem *HAS-BLED*-Score ≥ 3 besitzen dabei ein hohes Blutungsrisiko und es wird empfohlen, dass diese Patienten regelmäßig überwacht werden. [Camm 2012]

In Anlehnung an die Leitlinie der *European Society of Cardiology* erschien eine Differenzierung zwischen einem *HAS-BLED*-Score < 3 (kein hohes Blutungsrisiko) und ≥ 3 (hohes Blutungsrisiko) daher sinnvoll, weshalb diese Werte in den a posteriori durchgeführten Subgruppenanalysen als Trennwerte herangezogen wurden. [Camm 2012]

$CHADS_2$-Score (≤ 3, > 3)

Der *$CHADS_2$*-Score stellt die am weitesten verbreitete Risikobewertungsmethode für einen Schlaganfall dar. Er setzt sich aus den Risikofaktoren Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus und Schlaganfall zusammen. Der *$CHADS_2$*-Score basiert auf einem Punktesystem, indem zwischen 0–6 Punkten erreicht werden können. Jeweils ein Punkt wird einem Alter > 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer Herzinsuffizienz zugeordnet; zwei Punkte werden für die Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer TIA vergeben. Das Risiko für einen Schlaganfall kann anhand der Anzahl der Punkte in drei Kategorien eingeteilt werden. Dabei entspricht ein *$CHADS_2$*-Score von 0 und 1 einem geringen, 2 und 3 einem moderaten und 4, 5 und 6 einem hohen Risiko. [Gage 2001] Da in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 aufgrund des Einschlusskriteriums *$CHADS_2$*-Score ≥ 2 keine Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko eingeschlossen wurden und eine Stratifizierung nach einem *$CHADS_2$*-Score (2-3 und ≥ 4) stattgefunden hat, wird der Behandlungseffekt in Abhängigkeit eines moderaten und hohen Risikos für einen Schlaganfall untersucht. Die bereits a priori geplanten Subgruppenanalysen wurden für alle im Dossier berichteten Endpunkte vervollständigt.

Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)

Gemäß Fachinformation zu Edoxaban erfolgt bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg eine Dosisanpassung auf einmal täglich 30 mg. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c] Um den Effekt von Edoxaban in Abhängigkeit vom Körpergewicht zu untersuchen, wurde die bereits a priori geplante Subgruppenanalyse (≤ 60 kg, > 60 kg) für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte vervollständigt.

Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)

Gemäß Fachinformation zu Edoxaban erfolgt bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Niereneinschränkung (15–50 ml/min) eine Dosisanpassung auf einmal täglich 30 mg. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c] Gemäß der US-amerikanischen *Guidance for Industry - Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function* kann die Nierenfunktion in eine schwere (< 30 ml/min), eine moderate (30-50 ml/min) und eine milde (50-80 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie eine normale Nierenfunktion (> 80 ml/min) klassifiziert werden. [U.S. Department of Health and Human Services 1998] Ab einer renalen Clearance von > 130 ml/min spricht man von einer glomerulären Hyperfiltration. [Cachat 2015, Cockcroft 1976] Um den Effekt von Edoxaban in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu untersuchen, wurde für die a posteriori Subgruppenanalysen eine Einteilung nach obigen Kategorien herangezogen. Dabei wurden die Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörung in einer Subgruppe zusammengefasst.

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Angaben zur Methodik finden sich für a priori definierte Subgruppenanalysen im *Statistical Analysis Plan* (SAP) des *Clinical Study Report* (CSR). Die Berechnung des Interaktion-p-Wertes der a posteriori durchgeführten *Time-to-Event*-Analysen basiert auf einem COX-Regressionsmodell mit den Behandlungen sowie beiden dichotomisierten Stratifizierungsvariablen (*$CHADS_2$*-Score und dem Dosisadjustierungsfaktor; Subgruppe, Behandlung und Subgruppeninteraktion) als Kovariate.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von ≤ 0,05 vorlag und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert > 0,05–≤ 0,2 vorlag. Lagen mindestens ein Hinweis auf oder aber ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

In Anlehnung an die im SAP definierte Regel wurden das *Hazard Ratio* (HR), das Relative Risiko (RR), das *Odds Ratio* (OR), die ARR sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle und

p−Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Gruppe < 5 betrug. Folglich waren für diese Ereignisse keine Interaktions-p-Werte berechenbar.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison (MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176B-C-U301)	ja	ja	abgeschlossen	2,8 Jahre	Edoxaban 30 mg einmal täglich (Dosisadj. 15 mg) 60 mg einmal täglich (Dosisadj. 30 mg) Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
DU176b-PRT018	ja	ja	abgeschlossen	3 Monate	Edoxaban 30 mg einmal täglich 30 mg zweimal täglich 60 mg einmal täglich 60 mg zweimal täglich Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
DU176b-C-J225	ja	ja	abgeschlossen	3 Monate	Edoxaban 30 mg einmal täglich 45 mg einmal täglich 60 mg einmal täglich Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
DU176b-C-J226	ja	ja	abgeschlossen	~ 6 Monate (inkl. Screening-phase: 179 Tage)	Edoxaban 30 mg einmal täglich 60 mg einmal täglich Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
DU176b-B-J307/C-J307	ja	ja	abgeschlossen	3 Monate	Edoxaban 15 mg einmal täglich 30 mg einmal täglich (Dosisadj. 15 mg) 60 mg einmal täglich (Dosisadj. 30 mg)
ENSURE-AF (DU176b-F-E308)	ja	ja	laufend	Vor Kardioversion: 21 Tage Nach Kardioversion: 28 Tage 30 Tage Follow-up	Edoxaban 60 mg einmal täglich (Dosisadj. 30 mg) Enoxaparin (100 ml einmal täglich)/Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-7 ist vom 05.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
DU176b-PRT018	Verletzt Einschlusskriterium E6 (Studiendauer ≥ 6 Monate)
DU176b-C-J225	Verletzt Einschlusskriterium E6 (Studiendauer ≥ 6 Monate)
DU176b-C-J226	Verletzt Einschlusskriterium E6 (Studiendauer ≥ 6 Monate)
DU176b-B-J307/C-J307	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Vitamin-K-Antagonisten)
ENSURE-AF (DU176b-F-E308)	Verletzt Einschlusskriterium E6 (Studiendauer ≥ 6 Monate)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

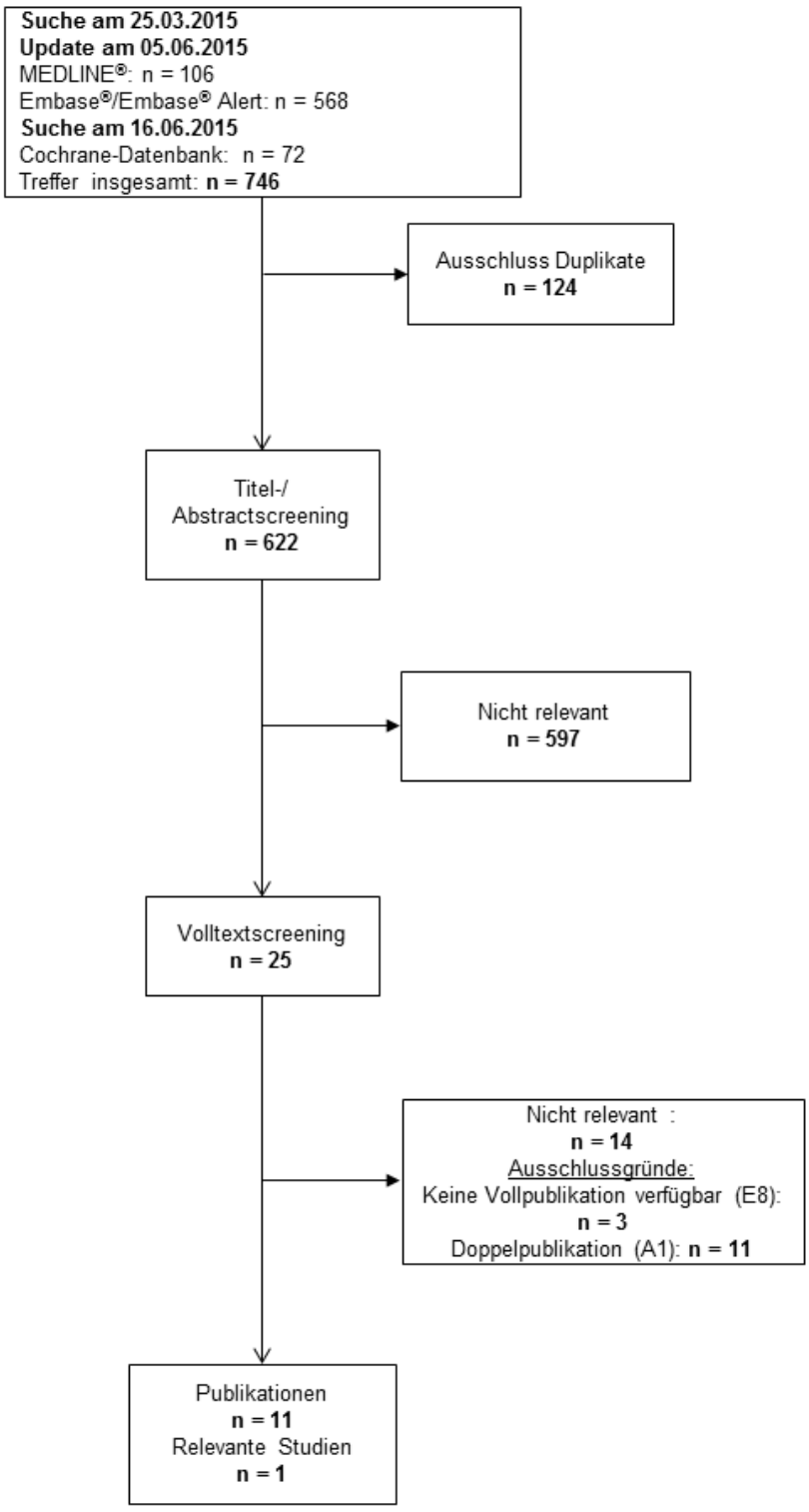


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die durchgeführten systematischen Suchen in den bibliographischen Datenbanken (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* [CENTRAL], MEDLINE®, Embase®, Embase®-Alert) ergaben insgesamt 746 Treffer. Nach dem Ausschluss von 124 Duplikaten wurden die verbleibenden 622 Referenzen anhand ihres Titels und Abstracts nach den vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Daraus ergaben sich insgesamt 25 Publikationen, die im Volltext auf einen möglichen Einschluss untersucht wurden. Hiervon wurden insgesamt 14 Publikationen als nicht relevant eingestuft, da entweder keine Vollpublikation verfügbar war (Einschlusskriterium E8) oder eine Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformationen vorlag (Ausschlusskriterium A1). Somit liegen insgesamt elf relevante Publikationen zu einer Studie vor.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176B-C-U301)	ICTRP (WHO): NCT00781391 [Daiichi Sankyo Inc. 2008b] JPRN-JapicCTI-090775 [DAIICHI SANKYO Co. 2014] PharmNet.Bund: 2008-004522-16 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2008] EU-Clinical Trials Register: 2008-004522-16 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2009] ClinicalTrials.gov: NCT00781391 [Daiichi Sankyo Inc. 2008a]	ja	ja [Di Pasquale 2014, Douketis 2015, Giugliano 2013, Giugliano 2014, Gupta 2014, Kaba 2013, Mega 2015, O'Donoghue 2015, Ruff 2014, Ruff 2015, Steffel 2015]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-9 ist vom 05.06.2015.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176B-C-U301)	ja	ja	nein	ja [Daiichi Sankyo Pharma Development 2013]	ja ICTRP (WHO): NCT00781391 [Daiichi Sankyo Inc. 2008b] JPRN-JapicCTI-090775 [DAIICHI SANKYO Co. 2014] PharmNet.Bund: 2008-004522-16 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2008] EU-Clinical Trials Register: 2008-004522-16 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2009] ClinicalTrials.gov: NCT00781391 [Daiichi Sankyo Inc. 2008a]	Ja [Di Pasquale 2014, Douketis 2015, Giugliano 2013, Giugliano 2014, Gupta 2014, Kaba 2013, Mega 2015, O'Donoghue 2015, Ruff 2014, Ruff 2015, Steffel 2015]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ENGAGE AF-TIMI 48	RCT, Phase–III-Studie, doppelblind, *Double-Dummy*, placebo- und aktivkontrolliert, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational, Stratifizierung nach $CHADS_2$-Score 2-3 vs. 4-6 und normaler vs. reduzierter Dosis	Erwachsene Frauen und Männer (Alter ≥ 21 Jahre) mit dokumentiertem Vorhofflimmern innerhalb 12 Monate vor Studienbeginn, in denen eine Behandlung mit Antikoagulanzien für die Studiendauer indiziert und geplant ist. Alle Teilnehmer mussten einen *$CHADS_2$*-Score ≥ 2 aufweisen.	Edoxaban-Niedrigdosis-Regime (30/15 mg) einmal täglich (N = 7.034) Edoxaban-Hochdosis-Regime (60/30 mg) einmal täglich (N = 7.035) Warfarin INR 2-3 (N = 7.036)	Mediane Studiendauer: Edoxaban-Niedrigdosis- und Hochdosis-Regime: jeweils 1.023 Tage Warfarin: 1.021 Tage Mediane Behandlungsdauer: Edoxaban-Niedrigdosis-Regime: 916 Tage Edoxaban-Hochdosis-Regime und Warfarin: jeweils 904 Tage	1.393 Studienzentren in sechs Regionen in 46 Ländern: Nordamerika (Kanada, USA) Lateinamerika (Argentinien, Brasilien, Chile, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Peru) Westeuropa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Türkei) Osteuropa (Bulgarien, Estland, Kroatien, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, Ungarn) Asien-Pazifik (Australien, China, Indien, Japan, Korea,	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** - Schlaganfall und SEE (kombinierter Endpunkt) **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** - Schlaganfall, SEE und kardiovaskulär bedingte Mortalität (kombinierter Endpunkt) - größeres kardiovaskuläres Ereignis (nicht tödlicher MI, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches SEE, kardiovaskulär bedingte Mortalität, tödliche Blutungen) - Schlaganfall, SEE und Gesamtmortalität (kombinierter Endpunkt) **Primärer Sicherheitsendpunkt:** - Größere Blutung **Sekundäre Sicherheitsendpunkte:** - Jegliche Blutung oder

	Neuseeland, Philippinen, Taiwan, Thailand) Südafrika Japan 19/11/2008 – 24/05/2013	-	UE exkl. Blutungen (wie Knochenbrüche, hepatische und alle anderen UE) größere Blutung und klinisch relevante nicht größere Blutung
$CHADS_2$-Score = *Congestive heart failure, hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication), age ≥75 years, diabetes mellitus, prior stroke or TIA or thromboembolism*, RCT = *Randomized Controlled Trial*, SEE = Systemisches embolisches Ereignis, UE = Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ENGAGE AF-TIMI 48	Edoxaban-Niedrigdosis-Regime (30/15 mg[a]) einmal täglich + *Placebo-to-match*	Edoxaban-Hochdosis-Regime (60/30 mg[a]) einmal täglich + *Placebo-to-match*	Warfarin + *Placebo-to-match*	30 Tage vor Randomisierung durften Patienten keine Studienmedikationen erhalten haben. Verbotene Begleittherapien während der Behandlung: • Antikoagulanzien, die nicht den zugeordneten Studien-medikationen entsprechen. • Fibrinolytika • duale antithrombozytäre Therapie • dauerhafte Anwendung oraler oder parenteraler NSAR (≥ 4 Tage/Woche). Andere Administrationswege (z. B. topisch, intraokular) waren hiervon nicht betroffen. • P-gp-Inhibitoren Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir und/oder Cyclosporin • Studienmedikation musste während der systemischen Gabe der P-gp-Inhibitoren Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Azithromycin oder Clarithromycin unterbrochen werden. Eine topische Therapie war als Begleitbehandlung zulässig. • Die Verwendung bestimmter Begleitmedikationen Chinidin, Dronedarone und Verapamil erfolgte bei gleichzeitiger Reduzierung der Dosis für Edoxaban oder des *Placebo-to-match*. Zudem wurden die Patienten bei einer vorliegenden dauerhaften Therapie mit Ciclosporin von der Studienteilnahme ausgeschlossen

a: Bei einem niedrigen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder moderater Nierenfunktionseinschränkung (CrCl ≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) zum Zeitpunkt der Randomisierung oder einer begleitenden Medikation mit P-gp-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol) Reduzierung der Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosis um 50 % (berechnet auf die gesamte Behandlungsdauer).

CrCl = Kreatinin-Clearance, kg = Kilogramm, NM = niedermolekular, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatikum, max. = maximal, mg = Milligramm, ml = Milliliter, P-gp = P-Glykprotein

Edoxaban wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenfunktionseinschränkung (15–50 ml/min), einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder einer begleitenden Medikation mit P-gp-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol) ist eine Dosisadjustierung auf 30 mg Edoxaban einmal täglich notwendig. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c] Aus diesem Grund wird im Folgenden nur noch auf das Edoxaban-Hochdosis-Regime eingegangen.

Tabelle 4-13: Begleitmedikation von Interesse auf Basis der mITT-Population

Begleitmedikamente	**Edoxaban-Hochdosis-Regime (N = 7.012)**	**Warfarin (N = 7.012)**
Aspirin	2.636 (37,6 %)	2.626 (37,5 %)
Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin	500 (7,1 %)	518 (7,4 %)
Thienopyridine	383 (5,5 %)	388 (5,5 %)
Clopidogrel	367 (5,2 %)	369 (5,3 %)
Ticlopidin	17 (0,2 %)	21 (0,3 %)
Prasugrel	6 (< 0,1 %)	5 (< 0,1 %)
Lipidsenker (Statine, Andere)	4.185 (59,7 %)	4.279 (61,0 %)
NSAR	1.089 (15,5 %)	1.208 (17,2 %)
Verapamil	325 (4,6 %)	332 (4,7 %)
Chinidin	12 (0,2 %)	8 (0,1 %)
Amiodaron	1.202 (17,1 %)	1.220 (17,4 %)
Dronedaron	136 (1,9 %)	126 (1,8 %)
ACE-Inhibitoren	5.744 (81,9 %)	5.731 (81,7 %)
Diuretika	5.142 (73,3 %)	5.163 (73,6 %)
Betablocker	5.332 (76,0 %)	5.402 (77,0 %)
Calciumkanalblocker	3.018 (43,0 %)	3.085 (44,0 %)
Quelle: Tabelle 10.9 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2013] NSAR = Nichtsteroidales Antirheumatikum, ACE = *Angiotensin-Converting-Enzyme*		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	7.035	70,6 (9,5) 25,0 96,0	37,9/62,1	84,1 (20,4) 33,0 215,5	1,6 (1,0) 0,0 6,0	2,8 (1,0) 1,0 6,0	76,5 (31,4) 14,4 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	7.036	70,5 (9,4) 27,0 95,0	37,5/62,5	83,7 (20,1) 30,1 211,0	1,6 (1,0) 0,0 5,0	2,8 (1,0) 0,0 6,0	76,0 (31,1) 12,5 296,4

Tabelle 4-15: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: TIA** **n (%)**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	7.035	ja: 1.976 (28,1) nein: 5.059 (71,9)	ja: 1.299 (18,5) nein: 5.736 (81,5)	ja: 837 (11,9) nein: 6.198 (88,1)	ja: 4.140 (58,8) nein: 2.895 (41,2)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	7.036	ja: 1.991 (28,3) nein: 5.045 (71,7)	ja: 1.326 (18,8) nein: 5.710 (81,2)	ja: 797 (11,3) nein: 6.239 (88,7)	ja: 4.138 (58,8) nein: 2.898 (41,2)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
< 75 Jahre							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.187	64,6 (7,3) 25,0 74,0	33,9/66,1	88,7 (21,7) 33,0 215,5	1,4 (1,0) 0,0 5,0	2,6 (0,8) 1,0 5,0	88,7 (32,5) 16,6 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.216	64,6 (7,2) 27,0 74,0	33,0/67,0	88,2 (21,3) 34,5 211,0	1,3 (1,0) 0,0 5,0	2,6 (0,8) 0,0 5,0	88,3 (32,1) 23,6 296,4
≥ 75 Jahre							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.848	79,4 (3,7) 75,0 96,0	43,9/56,1	77,4 (16,0) 38,6 177,4	1,9 (0,8) 1,0 6,0	3,2 (1,1) 1,0 6,0	58,4 (18,3) 14,4 183,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.820	79,4 (3,7) 75,0 95,0	44,3/55,7	76,8 (15,9) 30,1 144,7	1,9 (0,9) 1,0 5,0	3,2 (1,1) 2,0 6,0	57,6 (17,8) 12,5 191,4

Tabelle 4-17: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: TIA** **n (%)**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**
< 75 Jahre					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.187	ja: 1.267 (30,3) nein: 2.920 (69,7)	ja: 842 (20,1) nein: 3.345 (79,9)	ja: 526 (12,6) nein: 3.661 (87,4)	ja: 2.394 (57,2) nein: 1.793 (42,8)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.216	ja: 1.276 (30,3) nein: 2.940 (69,7)	ja: 866 (20,5) nein: 3.350 (79,5)	ja: 481 (11,4) nein: 3.735 (88,6)	ja: 2.430 (57,6) nein: 1.786 (42,4)
≥ 75 Jahre					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.848	ja: 709 (24,9) nein: 2.139 (75,1)	ja: 457 (16,0) nein: 2.391 (84,0)	ja: 311 (10,9) nein: 2.537 (89,1)	ja: 1.746 (61,3) nein: 1.102 (38,7)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.820	ja: 715 (25,4) nein: 2.105 (74,6)	ja: 460 (16,3) nein: 2.360 (83,7)	ja: 316 (11,2) nein: 2.504 (88,8)	ja: 1.708 (60,6) nein: 1.112 (39,4)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Geschlecht (weiblich, männlich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
Weiblich							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.669	72,5 (8,5) 34,0 96,0	n. a.	76,3 (17,9) 34,4 158,8	1,5 (0,9) 0,0 5,0	2,9 (1,0) 1,0 6,0	67,9 (26,9) 14,4 230,0
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.641	72,3 (8,7) 27,0 95,0	n. a.	75,8 (17,9) 30,1 156,3	1,5 (0,9) 0,0 5,0	2,9 (1,0) 1,0 6,0	67,8 (27,2) 12,5 275,9
Männlich							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.366	69,4 (9,9) 25,0 93,0	n. a.	88,9 (20,3) 33,0 215,5	1,6 (1,0) 0,0 6,0	2,8 (0,9) 1,0 6,0	81,7 (32,7) 16,7 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.395	69,5 (9,7) 34,0 95,0	n. a.	88,4 (19,9) 40,1 211,0	1,6 (1,0) 0,0 5,0	2,8 (1,0) 0,0 6,0	80,9 (32,3) 16,0 296,4

Tabelle 4-19: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Geschlecht (männlich, weiblich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA n (%)	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall n (%)	Medizinische Vorgeschichte: TIA n (%)	Vorausgegangene VKA-Therapie n (%)
Weiblich					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.669	ja: 753 (28,2) nein: 1.916 (71,8)	ja: 487 (18,2) nein: 2.182 (81,8)	ja: 327 (12,3) nein: 2.342 (87,7)	ja: 1.467 (55,0) nein: 1.202 (45,0)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.641	ja: 744 (28,2) nein: 1.897 (71,8)	ja: 473 (17,9) nein: 2.168 (82,1)	ja: 318 (12,0) nein: 2.323 (88,0)	ja: 1.419 (53,7) nein: 1.222 (46,3)
Männlich					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.366	ja: 1.223 (28,0) nein: 3.143 (72,0)	ja: 812 (18,6) nein: 3.554 (81,4)	ja: 510 (11,7) nein: 3.856 (88,3)	ja: 2.673 (61,2) nein: 1.693 (38,8)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.395	ja: 1.247 (28,4) nein: 3.148 (71,6)	ja: 853 (19,4) nein: 3.542 (80,6)	ja: 479 (10,9) nein: 3.916 (89,1)	ja: 2.719 (61,9) nein: 1.676 (38,1)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
≤ 60 kg							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	684	74,0 (9,3) 39,0 92,0	70,3/29,7	54,0 (5,3) 33,0 60,0	1,8 (0,9) 0,0 5,0	3,0 (1,0) 1,0 6,0	49,0 (14,5) 14,4 168,9
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	701	74,2 (9,0) 27,0 95,0	71,3/28,7	53,6 (5,5) 30,1 60,0	1,8 (0,9) 0,0 5,0	3,0 (1,0) 2,0 6,0	48,2 (13,5) 12,5 118,1
> 60 kg							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	6.351	70,2 (9,5) 25,0 96,0	34,5/65,5	87,4 (18,7) 60,1 215,5	1,5 (1,0) 0,0 6,0	2,8 (1,0) 1,0 6,0	79,4 (31,3) 16,6 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	6.335	70,1 (9,4) 34,0 95,0	33,8/66,2	87,0 (18,3) 60,1 211,0	1,5 (1,0) 0,0 5,0	2,8 (1,0) 0,0 6,0	79,1 (31,0) 15,2 296,4

Tabelle 4-21: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA n (%)	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall n (%)	Medizinische Vorgeschichte: TIA n (%)	Vorausgegangene VKA-Therapie n (%)
≤ 60 kg					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	684	ja: 270 (39,5) nein: 414 (60,5)	ja: 198 (28,9) nein: 486 (71,1)	ja: 100 (14,6) nein: 584 (85,4)	ja: 343 (50,1) nein: 341 (49,9)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	701	ja: 258 (36,8) nein: 443 (63,2)	ja: 184 (26,2) nein: 517 (73,8)	ja: 92 (13,1) nein: 609 (86,9)	ja: 335 (47,8) nein: 366 (52,2)
> 60 kg					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	6.351	ja: 1.706 (26,9) nein: 4.645 (73,1)	ja: 1.101 (17,3) nein: 5.250 (82,7)	ja: 737 (11,6) nein: 5.614 (88,4)	ja: 3.797 (59,8) nein: 2.554 (40,2)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	6.335	ja: 1.733 (27,4) nein: 4.602 (72,6)	ja: 1.142 (18,0) nein: 5.193 (82,0)	ja: 705 (11,1) nein: 5.630 (88,9)	ja: 3.803 (60,0) nein: 2.532 (40,0)

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppen „*HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer %**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
< 3							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	5.956	69,9 (9,8) 25,0 96,0	39,6/60,4	84,8 (20,6) 33,0 215,5	1,3 (0,7) 0,0 2,0	2,8 (0,9) 1,0 6,0	78,3 (32,1) 14,4 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	5.931	69,8 (9,6) 27,0 95,0	39,5/60,5	84,3 (20,4) 33,7 211,0	1,2 (0,7) 0,0 2,0	2,7 (0,9) 0,0 6,0	78,1 (32,0) 15,2 296,4
≥ 3							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.079	74,8 (6,6) 49,0 95,0	28,8/71,2	80,4 (18,8) 40,0 177,4	3,2 (0,5) 3,0 6,0	3,4 (1,1) 2,0 6,0	66,6 (24,9) 16,6 197,3
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.105	74,7 (7,0) 42,0 93,0	27,2/72,8	80,1 (18,1) 30,1 159,7	3,2 (0,5) 3,0 5,0	3,4 (1,1) 2,0 6,0	64,8 (23,4) 12,5 207,3

Tabelle 4-23: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „*HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: TIA** **n (%)**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**
< 3					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	5.956	ja: 1.386 (23,3) nein: 4.570 (76,7)	ja: 773 (13,0) nein: 5.183 (87,0)	ja: 707 (11,9) nein: 5.249 (88,1)	ja: 3.509 (58,9) nein: 2.447 (41,1)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	5.931	ja: 1.389 (23,4) nein: 4.542 (76,6)	ja: 795 (13,4) nein: 5.136 (86,6)	ja: 665 (11,2) nein: 5.266 (88,8)	ja: 3.476 (58,6) nein: 2.455 (41,4)
≥ 3					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.079	ja: 590 (54,7) nein: 489 (45,3)	ja: 526 (48,7) nein: 553 (51,3)	ja: 130 (12,0) nein: 949 (88,0)	ja: 631 (58,5) nein: 448 (41,5)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.105	ja: 602 (54,5) nein: 503 (45,5)	ja: 531 (48,1) nein: 574 (48,1)	ja: 132 (11,9) nein: 973 (88,1)	ja: 662 (59,9) nein: 443 (40,1)

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppen „*CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS$_2$*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
≤ 3							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	5.422	69,8 (9,6) 25,0 96,0	36,8/63,2	85,1 (20,7) 33,0 215,5	1,4 (0,9) 0,0 5,0	2,4 (0,5) 1,0 3,0	79,0 (32,2) 14,4 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	5.445	69,6 (9,4) 27,0 95,0	36,7/63,3	84,5 (20,6) 33,7 211,0	1,4 (0,9) 0,0 5,0	2,4 (0,5) 0,0 3,0	78,4 (32,0) 15,2 296,4
> 3							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.613	73,5 (8,7) 39,0 95,0	41,8/58,2	80,9 (18,8) 39,1 183,6	2,1 (1,0) 0,0 6,0	4,4 (0,6) 4,0 6,0	67,8 (26,8) 16,6 241,3
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.591	73,6 (8,8) 36,0 95,0	40,4/59,6	80,7 (18,0) 30,1 173,0	2,1 (1,0) 0,0 5,0	4,4 (0,6) 4,0 6,0	67,7 (26,3) 12,5 227,4

Tabelle 4-25: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „*CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: TIA** **n (%)**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**
≤ 3					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	5.422	ja: 642 (11,8) nein: 4.780 (88,2)	ja: 399 (7,4) nein: 5.023 (92,6)	ja: 287 (5,3) nein: 5.135 (94,7)	ja: 3.171 (58,5) nein: 2.251 (41,5)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	5.445	ja: 654 (12,0) nein: 4.791 (88,0)	ja: 427 (7,8) nein: 5.018 (92,2)	ja: 267 (4,9) nein: 5.178 (95,1)	ja: 3.161 (58,1) nein: 2.284 (41,9)
> 3					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.613	ja: 1.334 (82,7) nein: 279 (17,3)	ja: 900 (55,8) nein: 713 (44,2)	ja: 550 (34,1) nein: 1.063 (65,9)	ja: 969 (60,1) nein: 644 (39,9)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.591	ja: 1.337 (84,0) nein: 254 (16,0)	ja: 899 (56,5) nein: 692 (43,5)	ja: 530 (33,3) nein: 1.061 (66,7)	ja: 977 (61,4) nein: 614 (38,6)

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.431	71,2 (8,5) 30,0 90,0	40,1/59,9	85,9 (17,3) 42,5 162,2	1,5 (0,9) 0,0 5,0	2,9 (1,0) 1,0 6,0	78,9 (30,2) 14,4 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.484	71,0 (8,6) 37,0 95,0	40,7/59,3	85,6 (17,1) 35,4 170,0	1,4 (0,9) 0,0 5,0	2,8 (1,0) 1,0 6,0	78,2 (29,5) 16,0 236,1
Rest							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.604	70,3 (10,0) 25,0 96,0	36,8/63,2	83,2 (21,8) 33,0 215,5	1,6 (1,0) 0,0 6,0	2,8 (1,0) 1,0 6,0	75,2 (31,9) 16,7 264,6
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.552	70,3 (9,8) 27,0 95,0	35,8/64,2	82,6 (21,5) 30,1 211,0	1,6 (1,0) 0,0 5,0	2,8 (1,0) 0,0 6,0	74,8 (31,9) 12,5 296,4

Tabelle 4-27: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA n (%)	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall n (%)	Medizinische Vorgeschichte: TIA n (%)	Vorausgegangene VKA-Therapie n (%)
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.431	ja: 627 (25,8) nein: 1.804 (74,2)	ja: 421 (17,3) nein: 2.010 (82,7)	ja: 263 (10,8) nein: 2.168 (89,2)	ja: 1.555 (64,0) nein: 876 (36,0)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.484	ja: 681 (27,4) nein: 1.803 (72,6)	ja: 441 (17,8) nein: 2.043 (82,2)	ja: 285 (11,5) nein: 2.199 (88,5)	ja: 1.596 (64,3) nein: 888 (35,7)
Rest					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	4.604	ja: 1.349 (29,3) nein: 3.255 (70,7)	ja: 878 (19,1) nein: 3.726 (80,9)	ja: 574 (12,5) nein: 4.030 (87,5)	ja: 2.585 (56,1) nein: 2.019 (43,9)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	4.552	ja: 1.310 (28,8) nein: 3.242 (71,2)	ja: 885 (19,4) nein: 3.667 (80,6)	ja: 512 (11,2) nein: 4.040 (88,8)	ja: 2.542 (55,8) nein: 2.010 (44,2)

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (in ml/min) (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
≤ 50 ml/min							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.379	78,1 (6,6) 39,0 96,0	54,0/46,0	68,3 (13,5) 34,4 129,1	1,9 (0,9) 0,0 5,0	3,1 (1,1) 1,0 6,0	41,5 (6,3) 14,4 50,0
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.363	78,4 (6,4) 43,0 95,0	53,4/46,6	67,6 (13,8) 30,1 128,5	1,9 (0,9) 0,0 5,0	3,1 (1,1) 2,0 6,0	41,3 (6,1) 12,5 50,0
> 50 ml/min bis < 80 ml/min							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	3.017	72,9 (7,4) 38,0 91,0	39,7/60,3	78,8 (14,4) 33,0 171,2	1,7 (0,9) 0,0 6,0	2,9 (1,0) 1,0 6,0	64,5 (8,4) 50,1 79,9
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	3.061	72,6 (7,5) 36,0 94,0	39,7/60,3	78,6 (14,0) 41,0 139,0	1,7 (0,9) 0,0 5,0	2,9 (1,0) 1,0 6,0	64,5 (8,5) 50,1 79,9
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.177	65,4 (8,2) 25,0 88,0	29,7/70,3	94,2 (17,0) 43,1 193,7	1,3 (1,0) 0,0 5,0	2,7 (0,9) 1,0 6,0	98,7 (13,7) 80,0 130,0
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.193	65,3 (8,1) 27,0 86,0	28,2/71,8	94,0 (16,6) 39,9 184,1	1,3 (1,0) 0,0 5,0	2,7 (0,9) 0,0 6,0	98,2 (13,4) 80,0 130,0

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***HAS-BLED*-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***CHADS*$_2$-Score** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
> 130 ml/min							
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	462	57,7 (8,6) 27,0 81,0	17,3/82,7	118,6 (22,0) 55,1 215,5	0,9 (0,9) 0,0 4,0	2,5 (0,7) 2,0 5,0	153,8 (25,0) 130,1 278,8
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	419	57,3 (7,3) 34,0 86,0	19,1/80,9	118,0 (23,1) 70,0 211,0	0,9 (0,8) 0,0 5,0	2,5 (0,8) 2,0 5,0	156,6 (26,9) 130,1 296,4

Tabelle 4-29: Medizinische Vorgeschichte/Vortherapie der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (in ml/min) (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, >130 ml/min) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA n (%)	Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall n (%)	Medizinische Vorgeschichte: TIA n (%)	Vorausgegangene VKA-Therapie n (%)
≤ 50 ml/min					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	1.379	ja: 411 (29,8) nein: 968 (70,2)	ja: 273 (19,8) nein: 1.106 (80,2)	ja: 173 (12,5) nein: 1.206 (87,5)	ja: 813 (59,0) nein: 566 (41,0)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	1.363	ja: 411 (30,2) nein: 952 (69,8)	ja: 274 (20,1) nein: 1.089 (79,9)	ja: 168 (12,3) nein: 1.195 (87,7)	ja: 769 (56,4) nein: 594 (43,6)
> 50 ml/min bis < 80 ml/min					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	3.017	ja: 927 (30,7) nein: 2.090 (69,3)	ja: 610 (20,2) nein: 2.407 (79,8)	ja: 396 (13,1) nein: 2.621 (86,9)	ja: 1.753 (58,1) nein: 1.264 (41,9)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	3.061	ja: 922 (30,1) nein: 2.139 (69,9)	ja: 618 (20,2) nein: 2.443 (79,8)	ja: 366 (12,0) nein: 2.695 (88,0)	ja: 1.823 (59,6) nein: 1.238 (40,4)
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	2.177	ja: 564 (25,9) nein: 1.613 (74,1)	ja: 375 (17,2) nein: 1.802 (82,8)	ja: 227 (10,4) nein: 1.950 (89,6)	ja: 1.272 (58,4) nein: 905 (41,6)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	2.193	ja: 583 (26,6) nein: 1.610 (73,4)	ja: 383 (17,5) nein: 1.810 (82,5)	ja: 233 (10,6) nein: 1.960 (89,4)	ja: 1.283 (58,5) nein: 910 (41,5)

Studie **Gruppe**	**N**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall oder TIA** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: Schlaganfall** **n (%)**	**Medizinische Vorgeschichte: TIA** **n (%)**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**
> 130 ml/min					
ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban	462	ja: 74 (16,0) nein: 388 (84,0)	ja: 41 (8,9) nein: 421 (91,1)	ja: 41 (8,9) nein: 421 (91,1)	ja: 302 (65,4) nein: 160 (34,6)
ENGAGE AF-TIMI 48 Warfarin	419	ja: 75 (17,9) nein: 344 (82,1)	ja: 51 (12,2) nein: 368 (87,8)	ja: 30 (7,2) nein: 389 (92,8)	ja: 263 (62,8) nein: 156 (37,2)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wurde in der Zeit von November 2008 bis Mai 2013 als randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design bei erwachsenen Patienten mit dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE durchgeführt (siehe Tabelle 4-11). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus „Schlaganfall und SEE“. Die in drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisierten Patienten erhielten entweder Niedrigdosis-Edoxaban (30/15 mg) einmal täglich, Hochdosis-Edoxaban (60/30 mg) einmal täglich oder Warfarin im Ziel-INR 2,0-3,0. Bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenfunktion-seinschränkung (CrCl 30 - 50 ml/min) oder geringem Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Patienten, welche die P-gp-Inhibitoren Verapamil, Dronedaron oder Chinidin einnahmen, wurde die Edoxaban-Dosierung um 50 % reduziert.

Im Rahmen der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie lag die mediane Behandlungsdauer mit Hochdosis-Edoxaban (60/30 mg) bei 904 Tagen (Warfarin: 904 Tage), und die mediane Studiendauer bei 1.023 Tagen (Warfarin: 1.021 Tage). Die Einnahme der Studienmedikation konnte bis zum Zeitpunkt der *Common-Study-End-Date* (CSED)-Visite mehrfach unterbrochen und anschließend wieder fortgesetzt werden, sodass die Behandlungsdauer für jeden Patienten unterschiedlich sein konnte. Setzte ein Patient beide Studienmedikamente (z. B. Warfarin/*Placebo-to-match* oder Edoxaban/*Placebo-to-match*) an mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen ab, so wurde dies als Unterbrechung der Studienmedikation angesehen. Jegliches Absetzen der Studienmedikation an maximal drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde als versäumte Dosiseinnahme definiert. In Bezug auf die zulässige Anzahl an Unterbrechungen oder die maximale Dauer der Unterbrechungen gab es keine Einschränkungen, solange die Fortsetzung der Studienmedikation vor der CSED-Visite stattfand.

Das ereignisgesteuerte Studiendesign der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie sah das Auftreten von insgesamt 448 primären Wirksamkeitsereignissen unter Behandlung vor. Gemäß der Schätzungen im Originalprotokoll war eine Randomisierung von 16.500 Patienten geplant. Diese wurde aufgrund der geringen Ereignisrate auf 20.500 Patienten erhöht. Nachdem ausreichend Patienten in die Studie randomisiert worden waren, wurde die Randomisierungsphase beendet. Entsprechend wurden die Studienzentren auch über den Beginn der CSED-Phase informiert, nachdem die festgelegte Anzahl an primären Wirksamkeitsereignissen erreicht worden war. Die CSED-Visite sollte für alle Patienten innerhalb von 90 Tagen stattfinden.

Studienpopulation

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Frauen und Männer (Alter ≥ 21 Jahre) mit dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn, bei denen eine Behandlung mit Antikoagulanzien für die Studiendauer indiziert und geplant war (siehe Tabelle 4-11). Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern schloss Teilnehmer mit paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern ein sowie solche mit oder ohne vorhergehende Behandlung mit VKA (einschließlich Warfarin; es wurde davon ausgegangen, dass etwa 40 % der Patienten VKA-naiv sein würden). Die Patienten mussten einen *$CHADS_2$*-Score ≥ 2 aufweisen. Das *$CHADS_2$*-Scoring erfolgte durch Zuweisung von jeweils 1 Punkt für Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre oder Diabetes mellitus in der medizinischen Vorgeschichte und durch die Zuweisung von 2 Punkten für Schlaganfall oder TIA in der medizinischen Vorgeschichte.

Insgesamt wurden 25.497 Patienten gescreent und 21.105 Patienten anschließend, stratifiziert nach *$CHADS_2$*-Score 2-3 vs. 4-6 und normaler vs. reduzierter Dosis, randomisiert. Dabei erfolgte eine Zuteilung im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Niedrigdosis-Edoxaban (30/15 mg, 7.034 Patienten), Hochdosis-Edoxaban (60/30 mg, 7.035 Patienten) und Warfarin (7.036 Patienten). Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte anhand der mITT-Population, welche 7.002 Patienten im Niedrigdosis-Edoxaban- (30/15 mg), 7.012 Patienten im Hochdosis-Edoxaban- (60/30 mg) und 7.012 Patienten im Warfarin-Behandlungsarm umfasste. Im nachfolgenden Flussdiagramm (siehe Abbildung 3) sind die exakte Gruppenzugehörigkeit und die Ausschlussgründe detailliert dargestellt.

Die Einnahme von Begleitmedikationen war zwischen der zulassungsrelevanten Edoxaban-Dosis (60/30 mg) sowie der Vergleichstherapie Warfarin vergleichbar, wobei am häufigsten ACE-Inhibitoren (81,9 % bzw. 81,7 %), gefolgt von Betablockern (76,0 % bzw. 77,0 %) und Diuretika (73,3 % bzw. 73,6 %), eingenommen wurden (siehe Tabelle 4-13). Die Analyse der Einnahme von Begleitmedikationen erfolgte auf Basis der mITT-Population, welche der *Safety*-Population entsprach.

Demografische Charakteristika der Patientenpopulationen

Alle demografischen Charakteristika sind zwischen den zwei dargestellten Behandlungsgruppen (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg] vs. Warfarin) vergleichbar.

Der Großteil der Patienten war männlich (62 %). Die Patienten wiesen im Mittel ein vergleichbares Alter von 70,6 (Edoxaban) bzw. 70,5 (Warfarin) Jahren in den beiden Behandlungsarmen auf (siehe Tabelle 4-14). Der Anteil an Patienten im Alter ≥ 75 Jahre lag bei etwa 40 %. Insgesamt betrug das mittlere Körpergewicht zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 84 kg, und 9,8 % der Patienten wogen ≤ 60 kg. Aus dem europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz stammten 35 % der Patienten versus 65 % aus dem Rest der Welt.

Der mittlere *HAS-BLED*-Score betrug in beiden Behandlungsgruppen 1,6, wobei insgesamt 15,5 % der Patienten einen *HAS-BLED*-Score von ≥ 3 aufwiesen (siehe Tabelle 4-14). Der mittlere *$CHADS_2$*-Score lag in beiden Behandlungsgruppen bei 2,8. Insgesamt wiesen 22,8 % (3.204 Patienten [1.613 Patienten der Edoxaban-Gruppe; 1.591 Patienten der Warfarin-

Gruppe] der zulassungsrelevanten Gesamtpopulation von 14.701 Patienten) der Patienten einen *CHADS$_2$*-Score > 3 auf (siehe Tabelle 4-14). Die CrCl (76,5 bzw. 76,0 ml/min) war zwischen den Behandlungsgruppen (Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg vs. Warfarin) vergleichbar (siehe Tabelle 4-14).

Hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte/Vortherapie der Studienpopulation wurden für 28,2 % der Patienten (Edoxaban: 28,2 %; Warfarin: 28,3 %) ein Schlaganfall oder eine TIA, für 18,7 % (Edoxaban: 18,5 %; Warfarin: 18,8 %) ausschließlich ein Schlaganfall, für 11,6 % (Edoxaban: 11,9 %; Warfarin: 11,3 %) ausschließlich eine TIA und für 58,8 % (Edoxaban: 58,8 %; Warfarin: 58,8 %) eine vorausgegangene VKA-Therapie dokumentiert. Hierbei traten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (siehe Tabelle 4-15).

In der Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ war der Anteil an Frauen um etwa 10 Prozentpunkte höher als in der Subgruppe „< 75 Jahre“ (siehe Tabelle 4-16). Zudem waren die Patienten ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung im Durchschnitt etwa 11 kg leichter als die jüngeren Patienten. Der *HAS-BLED*-Score war in der Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ um 0,5 (Edoxaban-Behandlungsarm) bzw. 0,6 (Warfarin-Behandlungsarm) Punkte höher als in der Subgruppe „Alter < 75 Jahre“. Zudem war auch der *CHADS$_2$*-Score bei den älteren Patienten in beiden Behandlungsarmen um 0,6 Punkte höher. Im Gegensatz dazu wiesen die jüngeren Patienten mit 88,7 bzw. 88,3 ml/min (Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg vs. Warfarin) eine deutlich höhere CrCl auf als Patienten der Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ (siehe Tabelle 4-16).

Hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte/Vortherapie erlitten die Patienten ≥ 75 Jahre etwa um 5 Prozentpunkte seltener einen Schlaganfall oder eine TIA und um etwa 4 Prozentpunkte seltener ausschließlich einen Schlaganfall, während ausschließlich TIA zwischen den Subgruppen vergleichbar häufig auftraten. Die älteren Patienten erhielten im Vorfeld um 3,5 Prozentpunkte öfter eine VKA-Therapie als jüngere Patienten < 75 Jahre (siehe Tabelle 4-17).

Männliche Patienten waren im Durchschnitt etwa 3 Jahre jünger und 12,6 kg schwerer bei der Randomisierung als weibliche Patienten. Der mittlere *HAS-BLED*-Score und der *CHADS$_2$*-Score waren zwischen den beiden Subgruppen vergleichbar. Im Gegensatz dazu wiesen männliche Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine um etwa 13,5 ml/min höhere CrCl auf als weibliche Patienten.

Bei der Betrachtung der medizinischen Vorgeschichte der männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich ein vergleichbares Bild. Männer hatten jedoch um 7,1 Prozentpunkte häufiger eine vorausgegangene VKA-Therapie erhalten (siehe Tabelle 4-19).

Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg waren im Durchschnitt etwa 4 Jahre älter als Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg und zum Großteil weiblich. Zudem zeigte diese Patientengruppe einen leicht höheren *HAS-BLED*- und *CHADS$_2$*-Score (siehe Tabelle 4-20). Die CrCl lag bei Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg etwa um 30,0 ml/min höher als bei den leichteren Patienten.

Die Patienten mit geringerem Gewicht erlitten häufiger einen Schlaganfall oder eine TIA (um 11 Prozentpunkte), ausschließlich einen Schlaganfall (um 10 Prozentpunkte) oder

ausschließlich eine TIA (um 2,5 Prozentpunkte) in der medizinischen Vorgeschichte und erhielten im Vorfeld seltener (um etwa 10 Prozentpunkte) eine VKA-Therapie als schwerere Patienten (siehe Tabelle 4-21).

Patienten mit einem *HAS-BLED*-Score ≥ 3 waren durchschnittlich 5 Jahre älter als Patienten mit einem Score < 3 und der Anteil an Männern war um ca. 10 Prozentpunkte höher. Die Patienten waren bei der Randomisierung zudem im Mittel um etwa 4 kg leichter. Der *CHADS*$_2$-Score war um durchschnittlich 0,6 bzw. 0,7 Punkte höher (siehe Tabelle 4-22). Die CrCL lag mit 78,3 bzw. 78,1 ml/min (Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg vs. Warfarin) bei Patienten mit einem *HAS-BLED*-Score < 3 um 11,7 bzw. 13,3 ml/min höher als bei Patienten mit einem *HAS-BLED*-Score ≥ 3.

Ein Schlaganfall oder eine TIA trat in der medizinischen Vorgeschichte bei mehr als doppelt so vielen Patienten in der Subgruppe „*HAS-BLED*-Score ≥ 3“ auf als in der Subgruppe mit einem Score < 3, ein Schlaganfall ereignete sich bei mehr als dreimal so vielen Patienten. Dahingegen wurde vergleichbar häufig im Vorfeld bereits eine Therapie mit VKA durchgeführt (siehe Tabelle 4-23).

Im Hinblick auf die Subgruppen „*CHADS*$_2$-Score (≤ 3 vs. > 3)“ traten lediglich kleine Unterschiede in Bezug auf das Alter, den Anteil an Frauen und das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Randomisierung auf. Der *HAS-BLED*-Score war in der Gruppe mit einem *CHADS*$_2$-Score > 3 um 0,7 Punkte höher als in der Gruppe mit einem *CHADS*$_2$-Score ≤ 3 (siehe Tabelle 4-24). Die CrCl lag mit 79,0 bzw. 78,4 ml/min (Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg vs. Warfarin) bei Patienten mit einem *CHADS*$_2$-Score ≤ 3 um 11,2 bzw. 10,7 ml/min höher als bei Patienten mit einem *CHADS*$_2$-Score > 3.

In der medizinischen Vorgeschichte war bei siebenmal mehr Patienten der Gruppe mit einem *CHADS*$_2$-Score > 3 ein Schlaganfall oder eine TIA, ein Schlaganfall sowie eine TIA im Vergleich zur Gruppe mit einem *CHADS*$_2$-Score ≤ 3 aufgetreten (siehe Tabelle 4-25). Vergleichbar häufig war im Vorfeld bereits eine VKA-Therapie durchgeführt worden (siehe Tabelle 4-25).

Die Subgruppen für die Regionen europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz bzw. Rest waren hinsichtlich des mittleren Alters, der Geschlechterverteilung, dem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Randomisierung und den zwei Scores vergleichbar. In Bezug auf die CrCl traten lediglich geringe Unterschiede auf, wobei Patienten des europäischen Wirtschaftsraumes + der Schweiz etwas höhere Werte aufwiesen als Patienten der restlichen Regionen (siehe Tabelle 4-26).

In der medizinischen Vorgeschichte der Patienten traten Schlaganfälle oder eine TIA, ein Schlaganfall sowie eine TIA vergleichbar häufig bei den Patienten der verschiedenen Regionen auf. Eine VKA-Therapie wurde bei Patienten im europäischen Wirtschaftsraum + Schweiz im Vorfeld um etwa 8,1 Prozentpunkte häufiger durchgeführt als in den restlichen Regionen (siehe Tabelle 4-27).

Die meisten Patienten (43 %) wiesen eine CrCl von > 50 ml/min bis < 80 ml/min auf (siehe Tabelle 4-28). Das durchschnittliche Alter war mit etwa 78 Jahren in der Subgruppe mit der

niedrigsten CrCl (≤ 50 ml/min) am höchsten. Patienten mit einer CrCl zwischen > 50 ml/min und < 80 ml/min waren im Durchschnitt 72,9 bzw. 72,6 Jahre alt (Edoxaban/Warfarin) und Patienten mit einer CrCl ≥ 80 ml/min und ≤ 130 ml/min waren im Durchschnitt 65,4 bzw. 65,3 Jahre alt. Am jüngsten waren die Patienten (57,7 bzw. 57,3 Jahre) in der Subgruppe mit der höchsten CrCl (> 130 ml/min). In der Subgruppe mit CrCl ≤ 50 ml/min überwog der Anteil an Frauen, während die Subgruppen mit einer CrCl von > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min und > 130 ml/min deutlich mehr Männer umfassten. Dabei nahm der Anteil an Männern in den Subgruppen mit einer höheren CrCl kontinuierlich zu, sodass die Subgruppe mit einer CrCl> 130 ml/min den höchsten Anteil an Männern enthielt (82,7 bzw. 80,9). Patienten mit einer CrCl von > 130 ml/min waren mit durchschnittlich 118,6/118,0 kg Körpergewicht am schwersten, gefolgt von Patienten mit einer CrCl von ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min (94,2/94,0 kg), > 50 ml/min bis < 80 ml/min (78,8/78,6 kg) und ≤ 50 ml/min (68,3/67,6 kg). Die Werte der Scores für *HAS-BLED* und $CHADS_2$ waren bei Patienten mit einer CrCl ≤ 50 ml/min mit 1,9 und 3,1 Punkten am höchsten. Beide Scores verringerten sich kontinuierlich in den Subgruppen mit einer höheren CrCl, sodass Patienten mit einer CrCl > 130 ml/min insgesamt den geringsten mittleren *HAS-BLED*- und $CHADS_2$-Score aufwiesen (*HAS-BLED*: 0,9 und $CHADS_2$: 2,5 Punkte; siehe Tabelle 4-28).

Generell war der Anteil an Patienten mit vorausgegangener VKA-Therapie zwischen den Subgruppen und Therapiearmen vergleichbar und lag zwischen 56,4 % und 65,4 %. Hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte traten zwischen den Subgruppen mit einer CrCl ≤ 50 ml/min und > 50 ml/min bis < 80 ml/min ebenfalls nur geringfügige Unterschiede im Anteil an Patienten mit einem Schlaganfall/TIA, einem Schlaganfall sowie einer TIA als einzelne Ereignisse auf. Im Gegensatz dazu zeigten sich diese Ereignisse in den Subgruppen mit einer CrCl ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min und >130 ml/min jeweils seltener in der Vorgeschichte (siehe Tabelle 4-29).

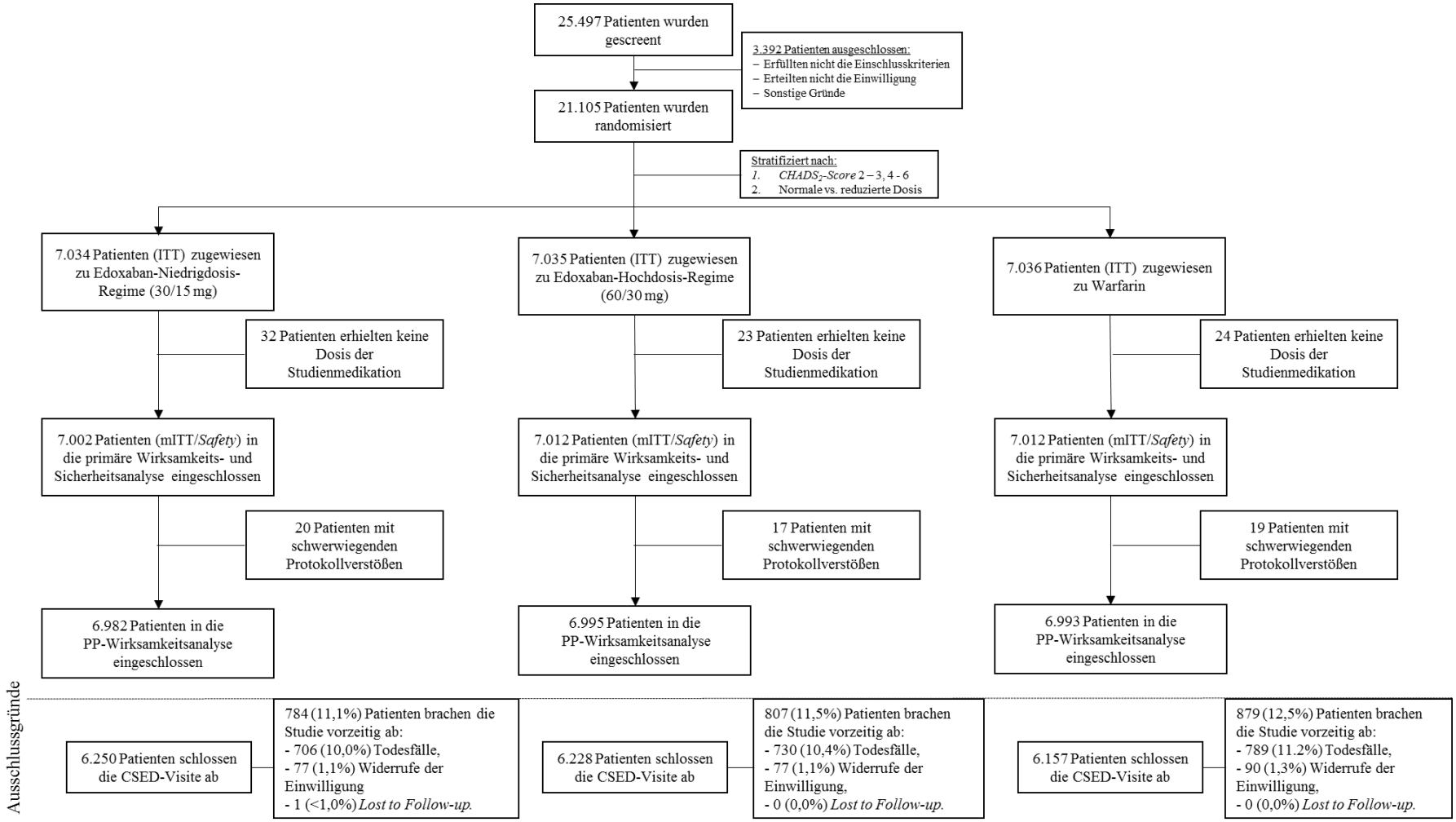


Abbildung 3: Studienaufnahme, Randomisierung (ITT-Population) und mITT- bzw. PP-Population in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie sind insgesamt gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So spiegelt die Studienpopulation sowohl in den allgemeinen Patientencharakteristika (wie Alter und Geschlecht), als auch bei den krankheitsspezifischen Kriterien (wie dem *$CHADS_2$*-Score, der medizinischen Vorgeschichte und der vorausgegangenen VKA-Therapie) den deutschen Versorgungskontext gut wider.

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit, wobei die Prävalenz in Deutschland mit 2,5 % der Bevölkerung mittleren Alters angegeben wird. [Schnabel 2012] Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Häufigkeit der Erkrankung zu und wird überwiegend bei Patienten über 65 Jahren diagnostiziert. [Schnabel 2012] Gemäß der Studie von *Beyer-Westendorf et al*. zur Beurteilung der Sicherheit nach Umstellen der Antikoagulationstherapie von VKA auf Dabigatran oder Rivaroxaban sowie der Analyse krankheitsbezogener Daten von 8,3 Millionen Mitgliedern zweier deutscher, gesetzlicher Krankenkassen sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen (55,5 % vs. 44,5 % bzw. 53,5 % vs. 46,5 %). [Beyer-Westendorf 2014, Wilke 2013]
Mit einem durchschnittlichen Alter von 70,6 Jahren und einem Anteil männlicher Patienten von 62,3 % ist die Patientenpopulation der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie somit annähernd vergleichbar mit den durchschnittlich von VHF Betroffenen in Deutschland.

Bei länger anhaltendem VHF steigt das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln und das Auftreten eines Schlaganfalls. Zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF sollte gemäß der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie der *$CHADS_2$*-Score ermittelt werden. [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG) 2010] Bei einem *$CHADS_2$*-Score ≥ 2 wird beispielsweise eine Antikoagulation mit VKA empfohlen. [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG) 2010] Die Patienten der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wiesen im Durchschnitt einen *$CHADS_2$*-Score von 2,8 auf. Dieser entspricht exakt dem durchschnittlichen Score der seitens zweier deutscher, gesetzlicher Krankenkassen analysierten VHF-Patienten. [Wilke 2013] Aufgrund der Therapieempfehlung der Leitlinien erklärt sich auch, dass ein Großteil der Patienten (58,8 %) der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie bereits im Vorfeld eine Behandlung mit VKA erhalten hatte. So kann im Hinblick auf das Schlaganfallrisiko und die vorangegangene VKA-Therapie bei den Patienten der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie von einer für den deutschen Versorgungskontext repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden.

Patienten, die bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten haben, zeigen generell ein hohes Rezidivrisiko. [Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2012] In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie hatten 28,2 % der Patienten in der medizinischen Vorgeschichte einen Schlaganfall und eine TIA erlitten, 18,7 % nur einen Schlaganfall sowie 11,6 % der Patienten nur eine TIA, sodass auch diese Patientengruppen mit hohem Rezidivrisiko abgebildet sind und sich der deutsche Versorgungskontext gut widerspiegelt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie wurde eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz erzielt, indem die Gruppenzuteilung rein zufällig mit Hilfe des Interaktiven Sprach-/Webdialogsystems (IXRS) erfolgte. Anhand des IXRS wurden patientenindividuelle Identifikationsnummern vergeben, die Patienten einer Behandlungsgruppe zuwiesen und die entsprechende Kitnummer(n) bereitgestellt. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1 in eine der drei Behandlungsgruppen. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden nach ihrem *$CHADS_2$*-Risikoscore (2 und 3 versus ≥ 4) vor der Randomisierung stratifiziert. Innerhalb eines jeden Stratums wurden die Patienten gemäß weiterer Faktoren (ermittelte CrCl ≤ 50 ml/min und ≥ 30 ml/min, geringes Körpergewicht [≤ 60 kg], Begleittherapie mit Verapamil oder Chinidin), die eine Reduktion der Edoxaban-Dosis erforderten, stratifiziert. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren über den gesamten Studienverlauf gegenüber der Behandlung verblindet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls unter maskierten Bedingungen.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die im Studienprotokoll geplanten und vorgestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind im klinischen Studienbericht dargestellt. Unter Berücksichtigung der Punkte zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung (siehe Punkt 4 der Ausfüllhilfe für den Blankobogen der G-BA Vorlage) und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mortalität

Studie	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität und Lebensqualität

Studie	Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)	Schlaganfall (ischämisch)	Schlaganfall (hämorrhagisch)	Schlaganfall (zur Behinderung führend)	Systemisches embolisches Ereignis	Myokardinfarkt	TIA	Schlaganfall oder SEE
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität	Schlaganfall, SEE oder KV-Mortalität	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit und *Net Clinical Outcome*

Studie	Größere Blutung	Intrakranielle größere Blutung	Extrakranielle größere Blutung	Größere nicht gastrointestinale Blutung	Größere gastrointestinale Blutung	Klinisch relevante nicht größere Blutung	KRNG nicht gastrointestinale Blutung	KRNG gastrointestinale Blutung
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Größere Blutung oder KRNG Blutung	Unerwünschte Ereignisse	UE nach SOC/PT sowie adjudizierte Blutungsereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund von UE	Therapieabbruch aufgrund von SUE	Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität	
ENGAGE AF-TIMI 48	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde definiert als alle Todesfälle, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten, unabhängig davon, aufgrund welcher Ursache der Tod eintrat. Die *Overall-Study*-Periode wurde definiert als Zeitspanne ausgehend vom Referenzdatum (Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis hin zur CSED-Visite (*Common Study End Date Visit*). Der Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das adjudizierende *Clinical Events Committee* (CEC) ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu: • kardiovaskulär-bedingter Tod, • Tod aufgrund eines Malignoms, • nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde

eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	773 (4,0)	7.036	839 (4,4)	0,92 [0,83; 1,01] p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	773 (11,0)	7.036	839 (11,9)	0,92 [0,84; 1,01] p = 0,08	0,91 [0,82; 1,01] p = 0,08	-0,94 [-1,99; 0,12] p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt verstarben 11,0 % (773/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 11,9 % (839/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe (Tabelle 4-37). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ermittelten Ereignisraten betrugen 4,0 % unter der Behandlung mit Edoxaban versus 4,4 % mit Warfarin. Das Risiko, im Verlauf der Studie zu versterben, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,92, 95 %-KI [0,83; 1,01], p = 0,08; Tabelle 4-36). Auch die Effektschätzer RR, OR, und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-37).

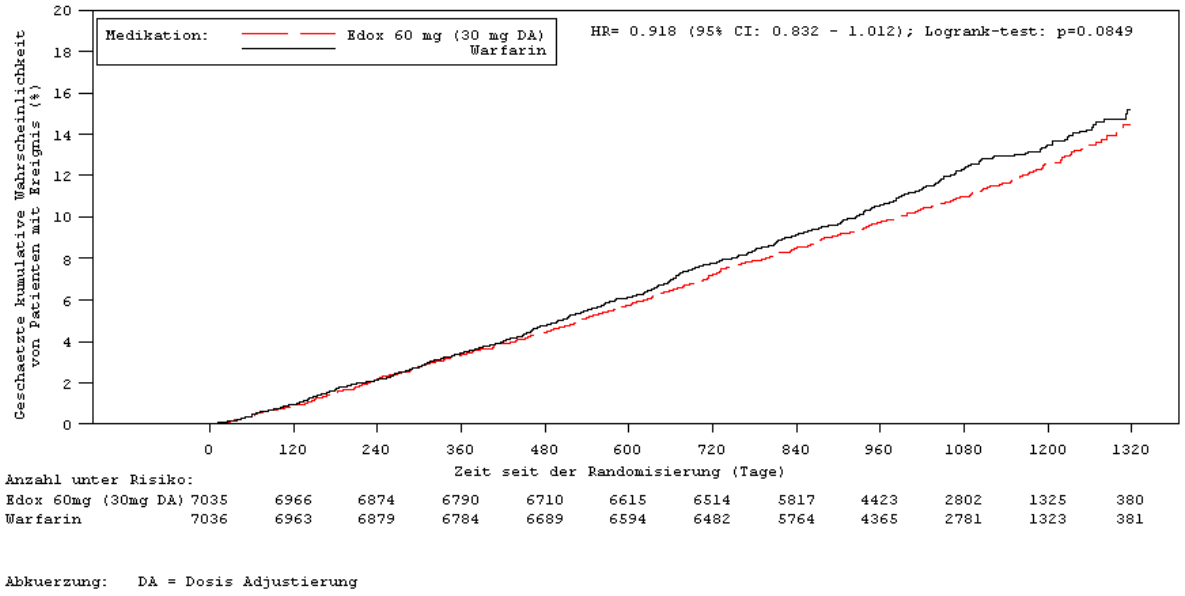


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtmortalität“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.1.2 Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“– RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ wurde definiert als alle während der *Overall-Study*-Periode dokumentierten Todesfälle, die durch eine kardiovaskuläre Ursache oder durch eine Blutung verursacht wurden. Die Auswertung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ erfolgte für die ITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Die kardiovaskulären Todesfälle beinhalten ebenfalls Todesfälle, die auf eine koronare Herzkrankheit, eine arteriosklerotische Gefäßerkrankung, eine andere kardiovaskuläre Erkrankung oder Blutung zurückzuführen sind. Kardiovaskuläre Todesfälle als Folge einer koronaren Herzkrankheit: • MI, • plötzlicher Herztod, • nicht plötzlich auftretender Herztod, aber mit schrittweiser Verschlechterung der Herzsymptomatik (beinhaltet alle Patienten, die vor dem Eintritt des Todes zunehmende kardiovaskuläre Symptome hatten, aber die nicht der Kategorie unerwarteter Tod oder plötzlicher Tod zugeordnet werden konnten), • unerwarteter Tod (der Patient wurde innerhalb der 24 vorangehenden Stunden nicht begutachtet, und es lagen keine erkennbaren Ursachen für einen Tod zu diesem Zeitpunkt vor), • im Verlauf eingetretener Tod im Zusammenhang mit einem operativen Eingriff am Herzen oder einer Koronarangiographie. Kardiovaskuläre Todesfälle als Folge einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung: • Erkrankung der Hirngefäße, die Schlaganfall, Hirnblutung und Erkrankungen der Aorten Mesenterial- und Nierengefäße sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine Komplikation eines nicht kardiovaskulären Eingriffes mit einschließen. Kardiovaskuläre Todesfälle als Folge einer anderen kardiovaskulären Erkrankung: • Lungenembolie, • Endokarditis, • dekompensierte Herzinsuffizienz, • Herzklappenerkrankung, • Arrhythmien. Beim Auftreten einer Blutung wurde ein CEC-Fragebogen ausgefüllt, um die Art der Blutung zu dokumentieren. Eine Blutung lag entweder als kleinere nicht klinisch relevante Blutung, größere Blutung oder als klinisch relevante nicht größere Blutung vor. Alle weiteren Ereignisse (wie z. B. der Abfall des Hämoglobinwertes ohne eine offensichtliche Blutung) wurden nicht als Blutung gewertet. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	530 (2,7)	7.036	611 (3,2)	0,86 [0,77; 0,97] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	530 (7,5)	7.036	611 (8,7)	0,87 [0,78; 0,97] p = 0,01	0,86 [0,76; 0,97] p = 0,01	-1,15 [-2,05; -0,25] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Es verstarben insgesamt 7,5 % (530/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 8,7 % (611/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe aufgrund einer kardiovaskulären Ursache oder durch eine Blutung (Tabelle 4-41). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ ermittelten Ereignisraten betrugen 2,7 %/Jahr für die Behandlung unter Edoxaban und 3,2 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko, im Verlauf der Studie an kardiovaskulären Ereignissen zu sterben, war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,86, 95 %-KI [0,77; 0,97], p = 0,01; Tabelle 4-40). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,01; Tabelle 4-41).

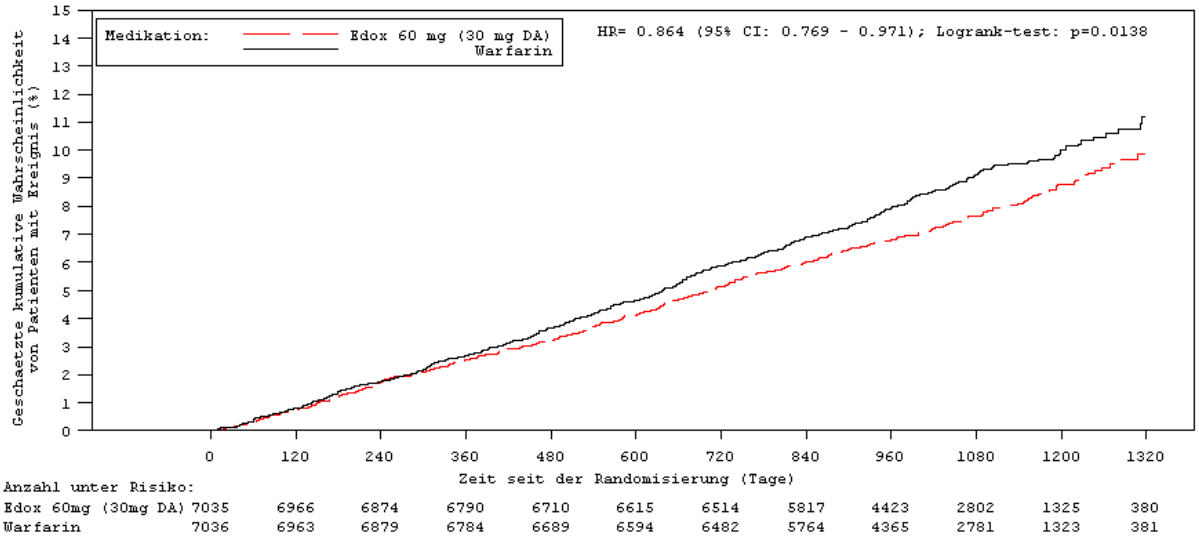


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ - RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“– RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ wurde für die *Overall-Study*-Periode und die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten, oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden, um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können (z. B. ein größerer hämorrhagischen Schlaganfall, mit plötzlicher Ohnmacht, embolischer Schlaganfall mit mehreren Ausfällen in mehr als einer vaskulären Region). Alle Schlaganfälle wurden aufgrund von bildgebenden Nachweisen, sofern diese vorhanden waren, als „primärer ischämischer“ oder „primärer hämorrhagischer Schlaganfall“ klassifiziert. Ein Schlaganfall mit unbekannter Ursache lag vor, wenn keine bildgebenden Nachweise vorlagen, um den Schlaganfall den Subkategorien ischämisch oder hämorrhagisch zuzuordnen. Ein primärer ischämischer Schlaganfall wurde nach Art des Schlaganfalls (arteriosklerotisch vs. lakunär vs. unbekannt) unterteilt. „Arteriosklerotisch“ wurde weiter unterteilt in „embolisch“, „nicht embolisch“, oder „unbekannt“. Zusätzlich wurde „primärer ischämischer Schlaganfall“ weiter bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Blutung (ohne Hämorrhagie, nur Mikrohämorrhagie, größere hämorrhagische Konversion) in die folgenden Kategorien unterteilt: • ischämischer Schlaganfall ohne Hämorrhagie: o Schlaganfall ohne fokale Ansammlung von intrazerebralem Blut nachgewiesen durch bildgebende Verfahren. Diese Kategorie wurde unterteilt in arteriosklerotisch vs. lakunär und embolisch vs. andere. • ischämischer Schlaganfall mit Mikrohämorrhagie: o zerebraler Infarkt mit kleinen Herden (<10 mm) von hypointensiven Signalen auf Gradientenecho-MRI-Sequenzen • ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Konversion: o zerebraler Infarkt, der sich zu einer Blutung wandelte und der keine primäre Hämorrhagie darstellt. Eine hämorrhagische Konversion tritt gewöhnlich an der kortikalen Oberfläche auf. Eine hämorrhagische Konversion in tieferen Hirnarealen erforderte einen Nachweis eines nicht hämorrhagischen Infarkts im selben vaskulären Bereich. Durch ein MRT nachgewiesene Mikrohämorrhagien, die im Cortex oder tiefen Hirnregionen auftraten, wurden nicht als hämorrhagische Konversion eingestuft. Ein primärer hämorrhagischer Schlaganfall wurde anhand der Blutungslokalisation klassifiziert (mehrere Lokalisationen konnten gegebenenfalls angegeben werden):

- primär hämorrhagisch:
  - intrazerebrale Blutung – Schlaganfall mit fokaler Ansammlung von intrazerebralem Blut, nachgewiesen durch bildgebende Verfahren (CT oder MRT), oder durch Autopsie, die mit hoher Wahrscheinlichkeit keiner hämorrhagischen Konversion entspricht. Primäre Hämorrhagien verursachen Hämatome, die gewöhnlich leicht von der kortikalen Umgebung abgegrenzt werden können und eine runde oder elliptische Form haben. Mikrohämorrhagien, die zufällig auf den Bildgebungsdaten entdeckt wurden, wurden nicht als primär hämorrhagischer Schlaganfall klassifiziert, sondern der Kategorie „Mikrohämorrhagie“ zugeordnet.
  - subarachnoidale Blutung – hoch verdichtete Flüssigkeitsansammlung in subarachnoidalem Raum, nachgewiesen durch Bildgebungsdaten oder eine Autopsie.

Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch

oder unbekannter Ursache)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	281 (1,5)	7.036	317 (1,7)	0,88 [0,75; 1,03] p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	281 (4,0)	7.036	317 (4,5)	0,89 [0,76; 1,04] p = 0,13	0,88 [0,75; 1,04] p = 0,13	-0,51 [-1,18; 0,16] p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Im Verlauf der Studie trat in 4,0 % (281/7.035) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und 4,5 % (317/7.036) der Fälle in der Warfarin-Gruppe ein Schlaganfall auf (Tabelle 4-45). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ ermittelten Ereignisraten betrugen 1,5 %/Jahr für die Behandlung unter Edoxaban und 1,7 %/Jahr für die Behandlung unter Warfarin. Das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,88, 95 %-KI [0,75; 1,03], p = 0,11; Tabelle 4-44). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-45). Innerhalb der Schlaganfälle konnten alle Ereignisse einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall zugeordnet werden. Schlaganfälle unbekannter Ursachen lagen nicht vor.

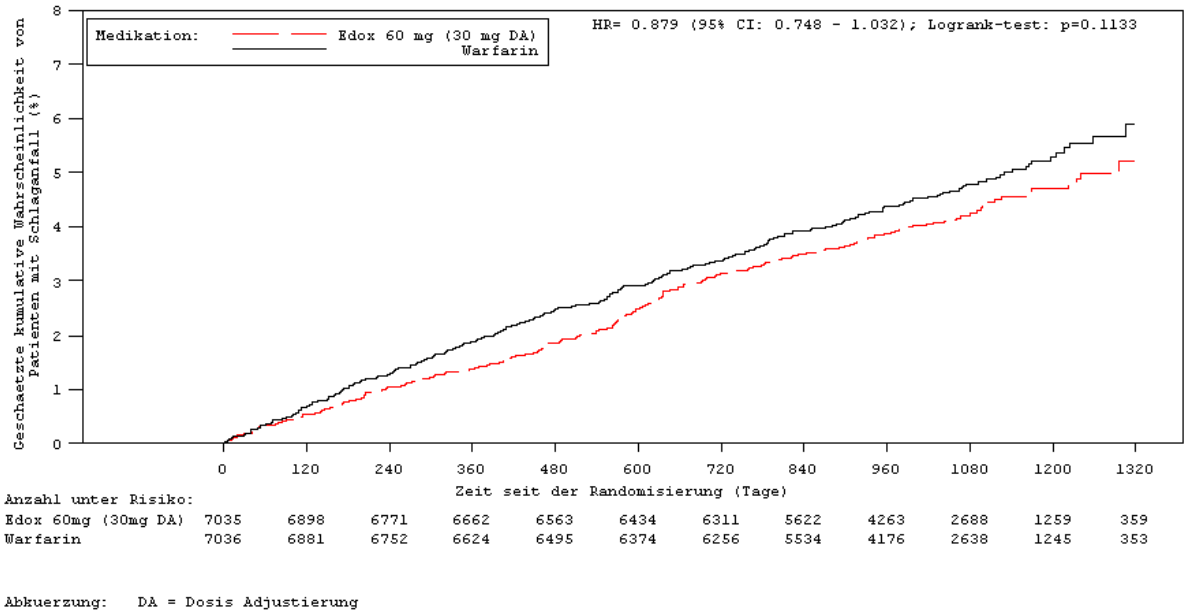


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“– RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (ischämisch)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten, oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können (z. B. ein größerer hämorrhagischen Schlaganfall, mit plötzlicher Ohnmacht, embolischer Schlaganfall mit mehreren Ausfällen in mehr als einer vaskulären Region). Ein primärer ischämischer Schlaganfall wurde nach Art des Schlaganfalls (arteriosklerotisch vs. lakunär vs. unbekannt) unterteilt. „Arteriosklerotisch“ wurde weiter unterteilt in „embolisch“, „nicht embolisch“, oder „unbekannt“. Zusätzlich wurde „primärer ischämischer Schlaganfall“ weiter bei Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Blutung (ohne Hämorrhagie, nur Mikrohämorrhagie, größere hämorrhagische Konversion) in die folgenden Kategorien unterteilt: • ischämischer Schlaganfall ohne Hämorrhagie: o Schlaganfall ohne fokale Ansammlung von intrazerebralem Blut nachgewiesen durch bildgebende Verfahren. Diese Kategorie wurde unterteilt in arteriosklerotisch vs. lakunär, und embolisch vs. andere. • ischämischer Schlaganfall mit Mikrohämorrhagie: o zerebraler Infarkt mit kleinen Herden (<10 mm) von hypointensiven Signalen auf Gradientenecho-MRT-Sequenzen • ischämischer Schlaganfall mit hämorrhagischer Konversion: o zerebraler Infarkt, der sich zu einer Blutung umwandelte und der keine primäre Hämorrhagie darstellt. Eine hämorrhagische Konversion tritt gewöhnlich an der kortikalen Oberfläche auf. Eine hämorrhagische Konversion in tieferen Hirnarealen erforderte einen Nachweis eines nicht hämorrhagischen Infarkts im selben vaskulären Bereich. Durch ein MRT nachgewiesene Mikrohämorrhagien, die im Cortex oder tiefen Hirnregionen auftraten, wurden nicht als hämorrhagische Konversion eingestuft. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (ischämisch)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	236 (1,3)	7.036	235 (1,3)	1,00 [0,83; 1,19] p = 0,97

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (ischämisch)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	236 (3,4)	7.036	235 (3,3)	1,00 [0,84; 1,20] p = 0,96	1,00 [0,84; 1,21] p = 0,96	0,01 [-0,58; 0,61] p = 0,96

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Bei 3,4 % (236/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 3,3 % (235/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe trat im Verlauf der Studie ein ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-49). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ ermittelten Ereignisraten betrugen in beiden Behandlungsarmen jeweils 1,3 %/Jahr. Das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls war zwischen den Therapiearmen gleich hoch (HR = 1,00, 95 %-KI [0,83; 1,19], p = 0,97; Tabelle 4-48). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-49).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“– RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (hämorrhagisch)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten, oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. Ein primärer hämorrhagischer Schlaganfall wurde anhand der Blutungslokalisation klassifiziert (mehrere Lokalisationen konnten gegebenenfalls angegeben werden): • primär hämorrhagisch: o intrazerebrale Blutung – Schlaganfall mit fokaler Ansammlung von intrazerebralem Blut, nachgewiesen durch bildgebende Verfahren (CT oder MRT), oder durch Autopsie, die mit hoher Wahrscheinlichkeit keiner hämorrhagischen Konversion entspricht. Primäre Hämorrhagien verursachen Hämatome, die gewöhnlich leicht von der kortikalen Umgebung abgegrenzt werden können und eine runde oder elliptische Form haben. Mikrohämorrhagien, die zufällig auf den Bildgebungsdaten entdeckt wurden, wurden nicht als primär hämorrhagischer Schlaganfall klassifiziert, sondern der Kategorie „Mikrohämorrhagie“ zugeordnet, o subarachnoidale Blutung – hoch verdichtete Flüssigkeitsansammlung in subarachnoidalem Raum, nachgewiesen durch Bildgebungsdaten oder eine Autopsie. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]	*Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert
Schlaganfall (hämorrhagisch)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	49 (0,3)	7.036	90 (0,5)	0,54 [0,38; 0,77] p = 0,0005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (hämorrhagisch)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	49 (0,7)	7.036	90 (1,3)	0,54 [0,39; 0,77] p = 0,0004	0,54 [0,38; 0,77] p = 0,0004	-0,58 [-0,91 ; -0,26] p = 0,0004

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt erlitten 0,7 % (49/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,3 % (90/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe einen hämorrhagischen Schlaganfall (Tabelle 4-53). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ ermittelten Ereignisraten betrugen 0,3 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 0,5 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko, im Verlauf der Studie einen hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden, war in der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (HR = 0,54, 95 %-KI [0,38; 0,77], p = 0,0005; Tabelle 4-52). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (RR, OR, ARR: p = 0,0004; Tabelle 4-53).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Behandler teilte einen zu einer Behinderung führenden Schlaganfall nach einem modifizierten Rankin-Score (Abstufung von 3-5) ein. Folgende Abstufungen wurden unterschieden: • Rankin- Score 3: Moderate Behinderung des Patienten, sodass dieser eine Unterstützung benötigt, aber ein Gehen ohne Hilfe noch möglich ist, • Rankin-Score 4: Mittelschwere Behinderung des Patienten; Unfähigkeit ohne Hilfe zu Gehen und alltägliche körperliche Tätigkeiten zu erfüllen, • Rankin-Score 5: Schwere Behinderung des Patienten, die sich dadurch äußert, dass der Patient bettlägerig und inkontinent ist und einer durchgehenden Betreuung und Pflege bedarf. Für die Auswertung des Endpunkts wurden alle Schlaganfälle, die zu einer Behinderung (Rankin-Score 3-5) führen, zusammengefasst und ausgewertet. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen

zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	54 (0,3)	7.036	57 (0,3)	0,94 [0,65; 1,36] p = 0,75

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	54 (0,8)	7.036	57 (0,8)	0,95 [0,65; 1,37] p = 0,78	0,95 [0,65; 1,38] p = 0,78	-0,04 [-0,34; 0,25] p = 0,78

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Ein zur Behinderung führender Schlaganfall trat in jeweils 0,8 % der Fälle in der Edoxaban- (54/7.035) und der Warfarin-Gruppe (57/7.036) auf (Tabelle 4-57). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ ermittelten Ereignisraten betrugen in beiden Behandlungsgruppen 0,3 %/Jahr. Das Risiko, im Verlauf der Studie einen zur Behinderung führenden Schlaganfall zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,94, 95 %-KI [0,65; 1,36], p = 0,75; Tabelle 4-56). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-57).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Systemisches embolisches Ereignis“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupte Episode einer arteriellen Insuffizienz in Verbindung mit einem klinischen oder radiologischen Nachweis eines arteriellen Verschlusses in Abwesenheit anderer wahrscheinlicher Ursachen (z. B. Arteriosklerose, Geräteeinsatz). Arterielle Embolien, die im ZNS (inklusive Auge) und im koronaren und pulmonalen Kreislauf auftraten, wurden nicht als systemische embolische Ereignisse klassifiziert, sondern wurden als Schlaganfall/TIA, MI oder Lungenembolie klassifiziert. Bei Präsenz einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und der Diagnose einer Embolie in den unteren Extremitäten wurde eine arteriographische Untersuchung des abrupten arteriellen Verschlusses benötigt. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde

eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Systemisches embolisches Ereignis					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	15 (0,1)	7.036	23 (0,1)	0,65 [0,34; 1,24] p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Systemisches embolisches Ereignis							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	15 (0,2)	7.036	23 (0,3)	0,65 [0,34; 1,25] p = 0,19	0,65 [0,34; 1,25] p = 0,19	-0,11 [-0,29 ; 0,06] p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Ein systemisches embolisches Ereignis trat bei 0,2 % (15/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,3 % (23/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-61). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen in beiden Behandlungsarmen jeweils 0,1 %/Jahr. Das Risiko, im Verlauf der Studie ein systemisches embolisches Ereignis zu erleiden, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (HR = 0,65, 95 %-KI [0,34; 1,24], p = 0,19; Tabelle 4-60). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-61).

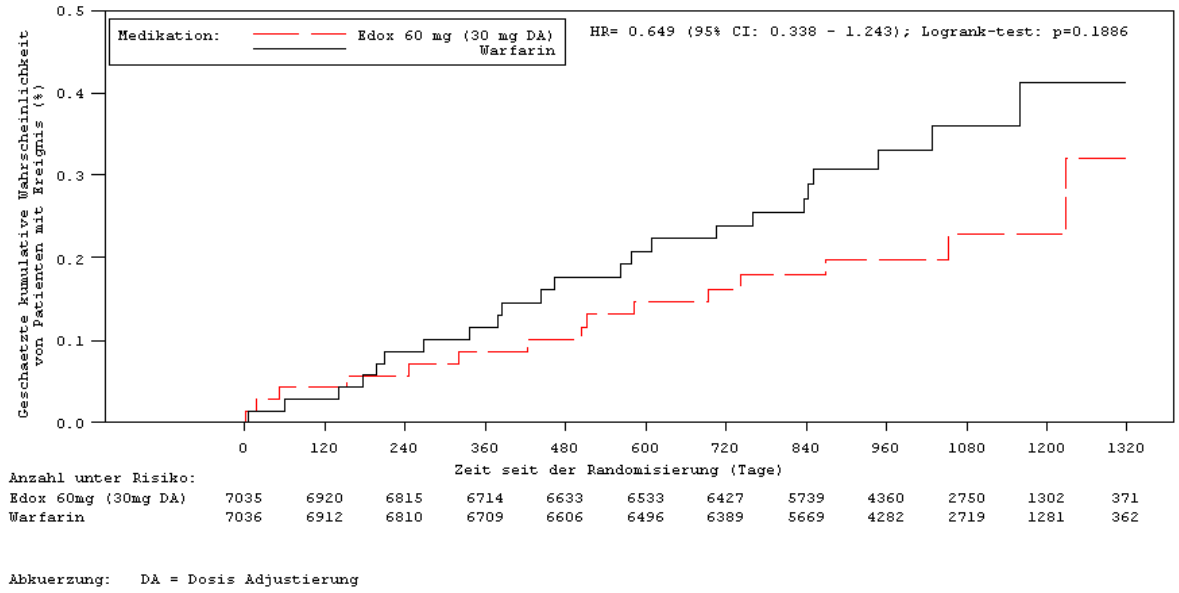


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „Myokardinfarkt“– RCT

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Myokardinfarkt“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Die Definition des Endpunkts „Myokardinfarkt (MI)“ wurde für die *Overall-Study*-Periode und die ITT-Population der Studie ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Die Definition für einen MI wurde nach der allgemeingültigen Definition eines MI, die durch die gemeinsame Arbeitsgruppe von ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 empfohlen wurde, angepasst und modifiziert. Alle MI wurden als Ereignis gezählt, ganz gleich ob sie während einer Hospitalisierung auftraten, zu einer solchen führten, oder ob sie spontan oder als Folge einer Untersuchung oder einer Operation auftraten. Die Definition eines MI als Endpunkt berücksichtigt, ob ein Patient vor kurzem einen MI erlitt, oder einer Revaskularisation durch eine perkutanen Koronarintervention (PCI) oder Koronaraterien-Bypassoperation (CABG) unterzogen wurde. In Fällen, in denen Troponin (T oder I) und CK-MB als Biomarker zur Verfügung standen (zu ähnlichen Zeitpunkten erhoben) und unstimmig waren, wurde bei spontanen MI Troponin (T oder I) und bei periprozeduralen MI CK-MB bevorzugt als Biomarker herangezogen. Das CEC durfte zu jeder Zeit darüber entscheiden, welcher Biomarker die beste klinische Evidenz darstellte. Klinische Evidenz meint hierbei die Kennzeichnung des Ereignisses auf Grundlage der Anzahl und des Zeitpunkts der Probennahmen, sowie der Plausibilität der erhaltenen Werte (z. B. durfte ein Wert als Fehlwert eingestuft werden, wenn dieser grob widersprüchlich mit üblichen Mustern für einen Anstieg und Abfall eines Biomarkers war). Die Definitionen für Myokardinfarkt für die vier klinischen Bereichen, in denen diese auftreten könnten, sind wie folgt: Spontaner MI (keine Revaskularisation innerhalb der vorhergehenden 48 Stunden) – Kriterien (1) und (2) oder Kriterium (3) oder Kriterium (4) müssen zutreffen: (1) Typischer Anstieg und/oder Abfall von kardialen Biomarkern. Die folgenden Werte wurden als biochemischerr Nachweis für eine myokardiale Nekrose akzeptiert: a) Troponin T oder I: maximale Konzentration größer als die Entscheidungsgrenze für einen MI, b) CK-MB: maximale Konzentration größer als die Obergrenze für Normalwerte (ULN). (Anmerkung: Falls ein Biomarker vor dem Auftreten eines MI erhöht war, war als Beleg für einen neuen MI mindestens eine Erhöhung von 50 % des vorherigen Wertes notwendig) und (2) Mindestens eines der folgenden zusätzlich unterstützenden Kriterien: a) Ischämische Beschwerden im Ruhezustand übereinstimmend mit einem MI und für mindestens 10 Minuten andauernd, oder b) Veränderungen im EKG, die auf eine Ischämie hinweisen (ST Erhöhung ≥ 0,1 mV, oder ST Senkung ≥ 0,05 mV, oder neue T-Wellen Inversionen), oder (3) Entwicklung neuer, abnormaler Q-Wellen (Dauer ≥ 30 ms und Tiefe ≥ 1 mm) in ≥ 2 zusammenhängenden präkordialen Ableitungen oder ≥ 2 angrenzenden Extremitäten; oder erhöhte R-Amplitude in V1-V3, übereinstimmend mit einem Hinterwand- Infarkt, oder (4) Pathologische Befunde, die auf einen MI hinweisen. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Myokardinfarkt					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	133 (0,7)	7.036	141 (0,8)	0,94 [0,74; 1,19] p = 0,60

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Myokardinfarkt							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	133 (1,9)	7.036	141 (2,0)	0,94 [0,75; 1,19] p = 0,63	0,94 [0,74; 1,20] p = 0,63	-0,11 [-0,57; 0,34] p = 0,63

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt erlitten 1,9 % (133/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,0 % (141/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe im Verlauf der Studie einen Myokardinfarkt (Tabelle 4-65). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ ermittelten Ereignisraten betrugen 0,7 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 0,8 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,94, 95 %-KI [0,74; 1,19], p = 0,60; Tabelle 4-64). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-65).

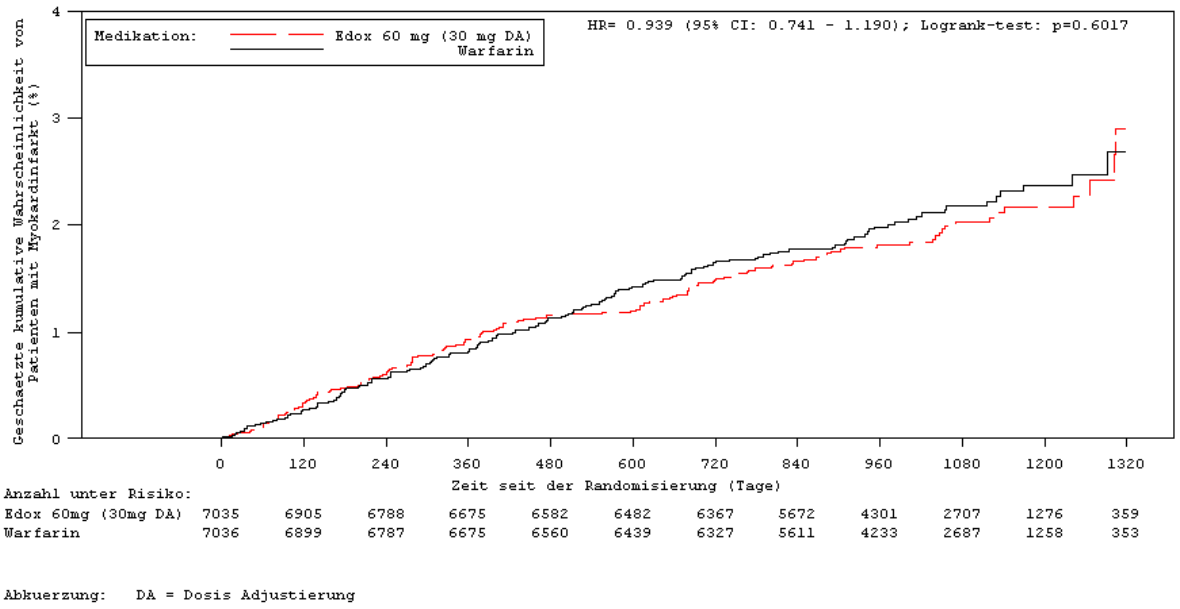


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Myokardinfarkt“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkt „TIA“ – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „TIA“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „TIA“ wurde über die *Overall-Study*-Periode und die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Als TIA wurde das plötzliche Auftreten eines fokalen, nicht tödlichen, neurologischen Defizits über Minuten bis Stunden in der Versorgung einer einzigen Hirnarterie (einschließlich der Netzhautarterie) bezeichnet, welches weniger als 24 Stunden andauerte und der Definition eines Schlaganfalls nicht genügte. Für jedes Ereignis, welches nach dem Protokoll die Definition einer TIA erfüllte, gab das CEC an, ob eine bildgebende Darstellung des Gehirns Hinweise auf eine neue ischämische Hirnverletzung zeigten oder nicht. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt

sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TIA“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „TIA“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „TIA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
TIA					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	106 (0,6)	7.036	95 (0,5)	1,11 [0,84; 1,47] p = 0,45

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „TIA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
TIA							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	106 (1,5)	7.036	95 (1,4)	1,12 [0,85; 1,47] p = 0,43	1,12 [0,85; 1,48] p = 0,43	0,16 [-0,24; 0,55] p = 0,43

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt erlitten 1,5 % (106/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,4 % (95/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine TIA (Tabelle 4-69). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt „TIA“ ermittelten Ereignisraten betrugen 0,6 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 0,5 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Auftreten einer TIA war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,11, 95 %-KI [0,84; 1,47], p = 0,45; Tabelle 4-68). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-69).

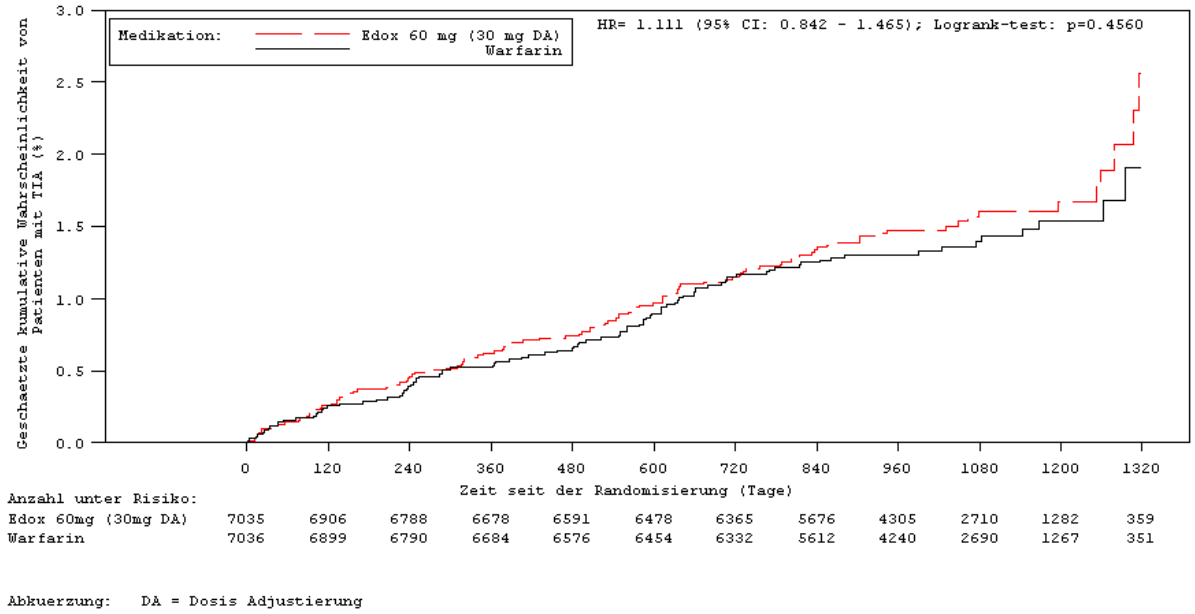


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „TIA“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“– RCT

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ wurde im Studienbericht als primärer Wirksamkeitsendpunkt ausgewertet und wird aus diesem Grund im Dossier berichtet. Die Auswertung erfolgte für die *Overall-Study*-Periode und für die ITT-Population. Da dieser Endpunkt als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ausgewertet wurde, erfolgte eine Auswertung ebenfalls für die mITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. Der Endpunkt Schlaganfall beinhaltete ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, sowie solche mit unbekannter Ursache. Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupte Episode einer arteriellen Insuffizienz in Verbindung mit einem klinischen oder radiologischen Nachweis eines arteriellen Verschlusses in Abwesenheit anderer wahrscheinlicher Mechanismen (z. B. Arteriosklerose, Geräteeinsatz). Arterielle Embolien, die im ZNS (inklusive Auge) und im koronaren und pulmonalen Kreislauf auftraten, wurden nicht als systemisches embolisches Ereignis, sondern als Schlaganfall/TIA, MI oder Lungenembolie klassifiziert. Bei Präsenz einer pAVK und der Diagnose einer Embolie in den unteren Extremitäten wurde eine arteriographische Untersuchung des abrupten arteriellen Verschlusses benötigt. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis[c]					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	296 (1,6)	7.036	337 (1,8)	0,87 [0,74; 1,02] p = 0,08
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis[d]					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	292 (1,6)	7.012	336 (1,8)	0,86 [0,74; 1,01] p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
c: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population
d: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population
KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis[b]							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	296 (4,2)	7.036	337 (4,8)	0,88 [0,75; 1,02] p = 0,10	0,87 [0,74; 1,02] p = 0,10	-0,58 [-1,27 ; 0,10] p = 0,10
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis[c]							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	292 (4,2)	7.012	336 (4,8)	0,87 [0,75; 1,01] p = 0,07	0,86 [0,74; 1,01] p = 0,07	-0,63 [-1,31; 0,06] p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population
c: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der mITT-Population
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko.

In der ITT-Population trat bei 4,2 % (296/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 4,8 % (337/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe im Verlauf der Studie ein Schlaganfall oder ein systemisches embolisches Ereignis auf (Tabelle 4-73). Bei der Betrachtung der mITT-Population zeigte sich ebenfalls für 4,2 % (292/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 4,8 % (336/7.012) der Patienten im Warfarin-Behandlungsarm ein Schlaganfall oder ein systemisches embolisches Ereignis (Tabelle 4-73). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt ermittelten Ereignisraten betrugen sowohl in der ITT- als auch in der mITT-Population jeweils 1,6 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 1,8 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls oder eines systemischen embolischen Ereignisses war in beiden Analysepopulationen zwischen den Therapiearmen vergleichbar (ITT-Population: HR = 0,87, 95 %-KI [0,74; 1,02], p = 0,08; mITT-Population: HR = 0,86, 95 %-KI [0,74; 1,01], p = 0,06; Tabelle 4-72). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten weder in der ITT- noch in der mITT-Population signifikante Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-73).

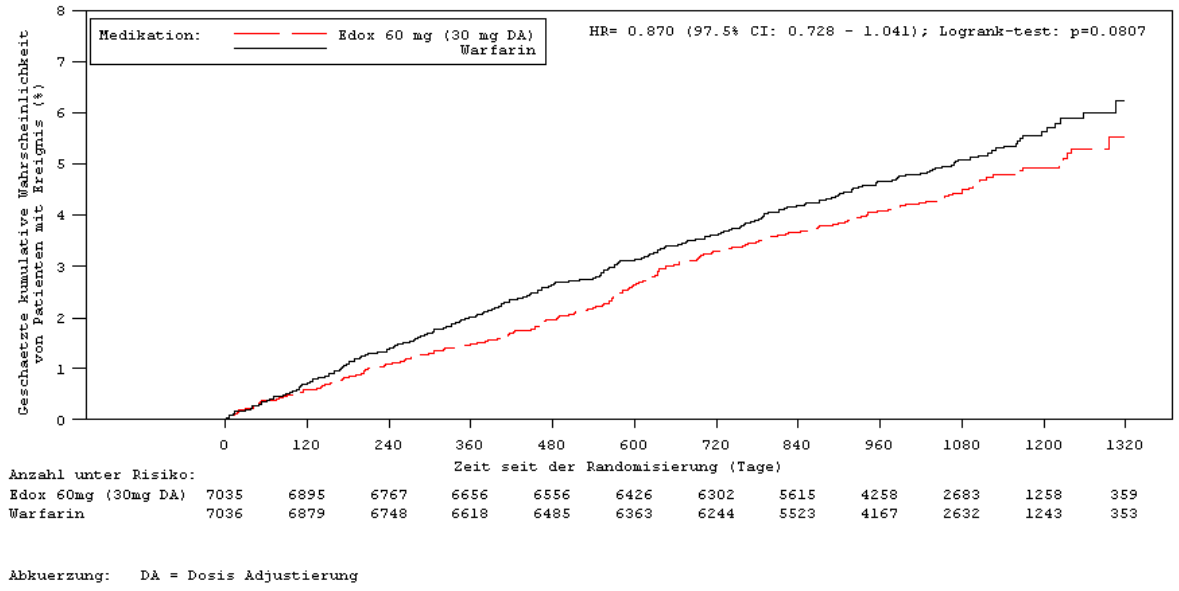


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Anstatt einer Auswertung auf Basis der mITT-Population in der *On-Treatment*-Periode wurde die Nicht-Unterlegenheit anhand der *Per-Protocol*-Population in der *On-Treatment*-Periode ausgewertet:

HR = 0,79 (97,5 %-KI [0,63; 0,99]), p < 0,0001

2. Abweichend von der primär geplanten Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit in der mITT-Population und der *Overall-Study*-Periode ausgewertet:

HR = 0,86 (97,5 %-KI [0,72; 1,03]), p < 0,0001

3. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der *Per-Protocol*-Population in der *Overall-Study*-Periode ausgewertet:

HR = 0,86 (97,5 %-KI [0,72; 1,03]), p < 0,0001

Anhand der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konnten keine Rückschlüsse auf die Ergebnisse der Hauptanalysen gezogen werden, da diese lediglich auf die Testung der Nicht-Unterlegenheit der Therapie ausgerichtet waren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.9 Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“– RCT

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ wurde im Studienbericht als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt ausgewertet und wird aus diesem Grund im Dossier berichtet. Die Auswertung erfolgte über die *Overall-Study*-Periode und für die ITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. Der Endpunkt Schlaganfall beinhaltete ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie solche mit unbekannter Ursache. Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupte Episode einer arteriellen Insuffizienz in Verbindung mit einem klinischen oder radiologischen Nachweis eines arteriellen Verschlusses in Abwesenheit anderer wahrscheinlicher Mechanismen (z. B. Arteriosklerose, Geräteeinsatz). Arterielle Embolien, die im ZNS (inklusive Auge) und im koronaren und pulmonalen Kreislauf auftraten, wurden nicht als systemische embolische Ereignisse klassifiziert, sondern wurden als Schlaganfall/TIA, MI oder Lungenembolie klassifiziert. Bei Präsenz einer pAVK und der Diagnose einer Embolie in den unteren Extremitäten, wurde eine arteriographische Untersuchung des abrupten arteriellen Verschlusses benötigt. Gesamtmortalität wurde definiert als alle Todesfälle, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten. Das adjudizierende CEC ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu: • kardiovaskulär-bedingter Tod, • Tod aufgrund einer bösartigen Erkrankung, • nicht kardiovaskulär-bedingter Tod/Tod der nicht durch eine bösartige Erkrankung bedingt war. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemische Embolie oder Gesamtmortalität" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	949 (5,0)	7.036	1.046 (5,6)	0,90 [0,82; 0,98] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	949 (13,5)	7.036	1.046 (14,9)	0,91 [0,84; 0,98] p = 0,02	0,89 [0,81; 0,98] p = 0,02	-1,38 [-2,53; -0,22] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt trat bei 13,5 % (949/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 14,9 % (1.046/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe ein Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder der Todesfall ein (Tabelle 4-77). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt ermittelten Ereignisraten betrugen 5,0 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 5,6 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Eintreten eines Schlaganfalls, systemischen embolischen Ereignisses oder Todes war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,90, 95 %-KI [0,82; 0,98], p = 0,02; Tabelle 4-76). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,02; Tabelle 4-77).

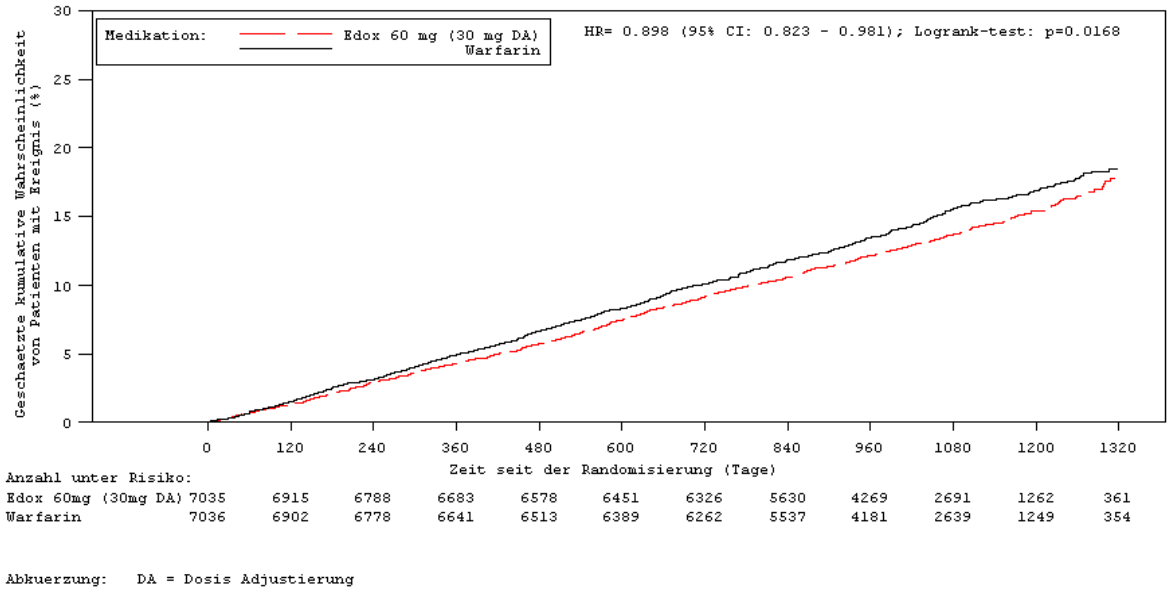


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.10 Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“– RCT

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisch embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ wurde im Studienbericht als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt ausgewertet und wird aus diesem Grund im Dossier berichtet. Die Auswertung erfolgte über die *Overall-Study*-Periode und für die ITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war, und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten, oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. Der Endpunkt Schlaganfall beinhaltete ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, sowie solche mit unbekannter Ursache. Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupte Episode einer arteriellen Insuffizienz in Verbindung mit einem klinischen oder radiologischen Nachweis eines arteriellen Verschlusses in Abwesenheit anderer wahrscheinlicher Mechanismen (z. B. Arteriosklerose, Geräteeinsatz). Arterielle Embolien, die im ZNS (inklusive Auge) und im koronaren und pulmonalen Kreislauf auftraten, wurden nicht als systemisches embolisches Ereignis, sondern wurden als Schlaganfall/TIA, MI oder Lungenembolie klassifiziert. Bei Präsenz einer pAVK und der Diagnose einer Embolie in den unteren Extremitäten, wurde eine arteriographische Untersuchung des abrupten arteriellen Verschlusses benötigt. Kardiovaskuläre Mortalität wurde definiert als alle Todesfälle, die in der *Overall Study*-Periode auftraten und auf eine kardiovaskuläre Genese oder eine Blutung zurückzuführen waren. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	728 (3,9)	7.036	831 (4,4)	0,87 [0,79; 0,96] p = 0,005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	728 (10,4)	7.036	831 (11,8)	0,88 [0,80; 0,96] p = 0,006	0,86 [0,78; 0,96] p = 0,006	-1,46 [-2,50; -0,43] p = 0,006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt trat in 10,4 % (728/7.035) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und 11,8 % (831/7.036) der Fälle in der Warfarin-Gruppe ein Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder ein kardiovaskulär bedingter Todesfall ein (Tabelle 4-81). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt ermittelten Ereignisraten betrugen 3,9 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 4,4 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Eintreten eines Schlaganfalls, systemischen embolischen Ereignisses oder eines kardiovaskulär bedingten Todesfalls war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,87, 95 %-KI [0,79; 0,96], p = 0,005; Tabelle 4-80). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,006; Tabelle 4-81).

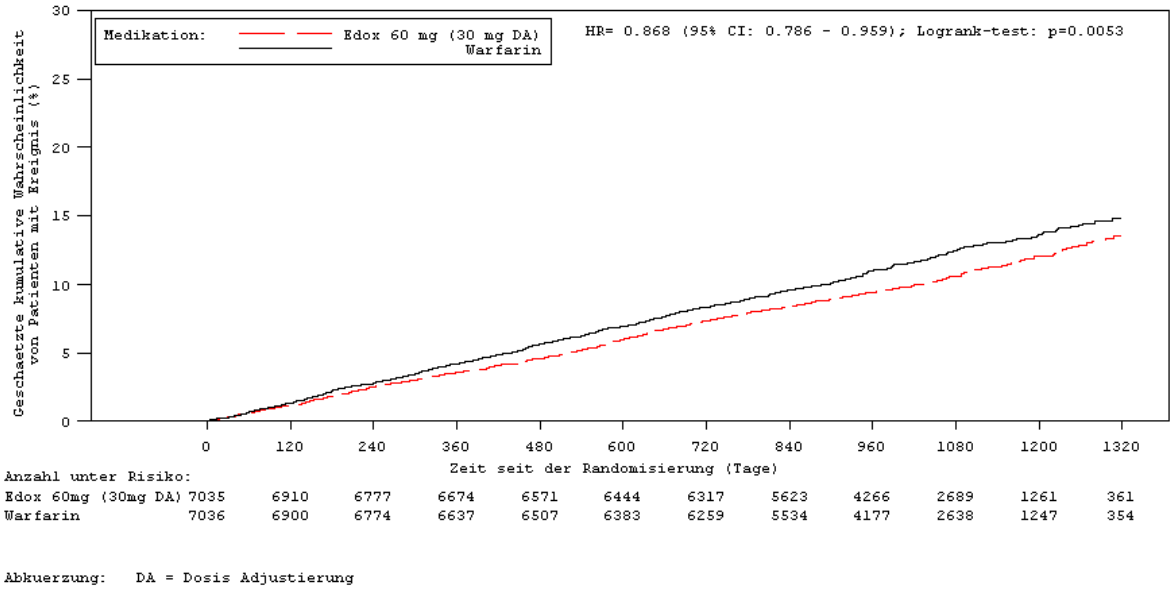


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.2.11 Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“– RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ wurde als kombinierter Endpunkt über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die ITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ umfasste die Einzelereignisse: • nicht tödlicher MI, • nicht tödlicher Schlaganfall, • nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis, • kardiovaskuläre Mortalität. • tödliche Blutung Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet

erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignisse (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	827 (4,4)	7.036	926 (5,0)	0,88 [0,81; 0,97] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	827 (11,8)	7.036	926 (13,2)	0,89 [0,82; 0,98] p = 0,01	0,88 [0,80; 0,97] p = 0,01	-1,41 [-2,50; -0,31] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Im Verlauf der Studie trat ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis bei 11,8 % (827/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 13,2 % (926/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-85). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 4,4 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban und 5,0 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-84). Das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,88, 95 %-KI [0,81; 0,97], p = 0,01; Tabelle 4-84). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,01; Tabelle 4-85).

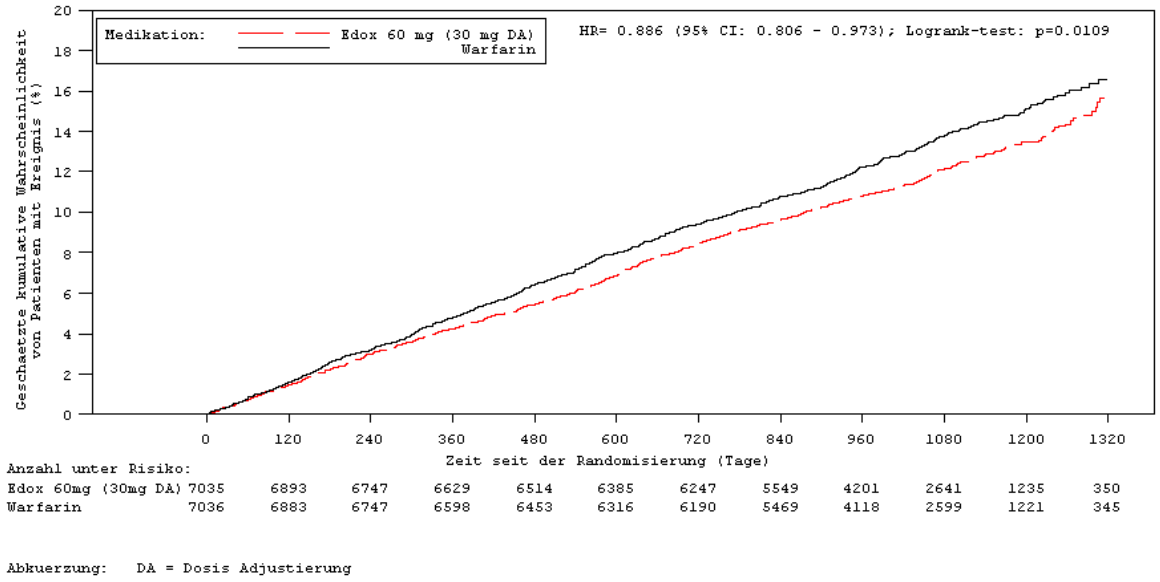


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen einer gesundheits-ökonomischen Begleitevaluation (*Piggyback*-Studie) zur ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie anhand des Fragebogens EQ-5D-3L erhoben. Alle eingeschlossenen Patienten der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 wurden angefragt, an der Substudie teilzunehmen. Für eine Teilnahme war die Unterzeichnung einer separaten Einverständniserklärung der Substudie notwendig. Der EQ-5D ist ein Sechs-Punkte-Fragebogen, welcher die fünf spezifischen Dimensionen Beweglichkeit, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression sowie eine generelle Gesundheitsskala enthält. Die Befragung zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung und nachfolgend alle drei Monate bis zum Ende der Studie (CSED-Visite) oder der Visite zum Studienabbruch vorgenommen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden von den Teilnehmern der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 im Rahmen einer *Piggyback*-Studie anhand des EQ-5D-3L Fragebogens erfasst. Die Befragung der Patienten erfolgte anhand des Fragebogens bei den Visiten der Hauptstudie und war für alle Teilnehmer der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 optional. Der Fragebogen konnte von den Patienten selbst vervollständigt werden. Bei einem beträchtlichen Anteil der Studienteilnehmer wurden Daten nach EQ-5D-3L erst einige Zeit nach Start der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 erhoben, da die *Piggyback*-Studie erst zu einem späteren Zeitpunkt startete. Daher belief sich die Rücklaufquote zum Zeitpunkt der Randomisierung auf lediglich 42,4 % (5.972/14.071 Patienten) (Tabelle 4-87). Auch zum Zeitpunkt des geplanten Studienendes lag kein wesentlich größerer prozentualer Anteil an ausgefüllten Fragebögen vor (54,8 %; 7.711/14.071 Patienten) (Tabelle 4-88). Aufgrund der geringen Rücklaufquote und dem damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials dieser stark eingeschränkten und selektiven Datenbasis wurde in Übereinstimmung mit den methodischen Vorgaben des IQWiG auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009]

Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen EQ-5D-3L sowie Indexwert zum Zeitpunkt der Randomisierung

	Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg N = 7.035	**Warfarin N = 7.036**
Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	2.955	3.017
Fehlende Daten	4.080	4.019
Mittelwert (SD)	0,79 (0,23)	0,80 (0,22)
Minimum	-0,25	-0,59
Unteres Quartil	0,69	0,69
Median	0,80	0,81
Oberes Quartil	1,00	1,00
Maximum	1,00	1,00

Tabelle 4-88: Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen EQ-5D-3L sowie Indexwert zum Zeitpunkt des geplanten Studienendes

	Hochdosis-Edoxaban 60/30 mg N = 7.035	**Warfarin N = 7.036**
Anzahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen	3.861	3.850
Fehlende Daten	3.174	3.186
Mittelwert (SD)	0,79 (0,24)	0,79 (0,24)
Minimum	-0,59	-0,59
Unteres Quartil	0,69	0,69
Median	0,81	0,81
Oberes Quartil	1,00	1,00
Maximum	1,00	1,00

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag und der Endpunkt „EQ-5D-3L“ aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht ausgewertet wurde.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Größere Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety* Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Eine größere Blutung wurde definiert als eine Blutung, die • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, • als intrakranielle Blutung auftrat, • andere größere Blutungen, die nicht zu den tödlichen, lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen zählten, • als gastrointestinale Blutung auftrat. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde

eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	546 (3,0)	7.012	674 (3,7)	0,80 [0,72; 0,90] p = 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	546 (7,8)	7.012	674 (9,6)	0,81 [0,73; 0,90] p = 0,0001	0,79 [0,71; 0,89] p = 0,0001	-1,83 [-2,76; -0,89] p = 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Eine größere Blutung zeigte sich im Verlauf der Studie bei 7,8 % (546/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 9,6 % (674/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe (Tabelle 4-94). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 3,0 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 3,7 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-93). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine größere Blutung zu erleiden, war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,80, 95 %-KI [0,72; 0,90], p = 0,0001; Tabelle 4-93). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,0001; Tabelle 4-94).

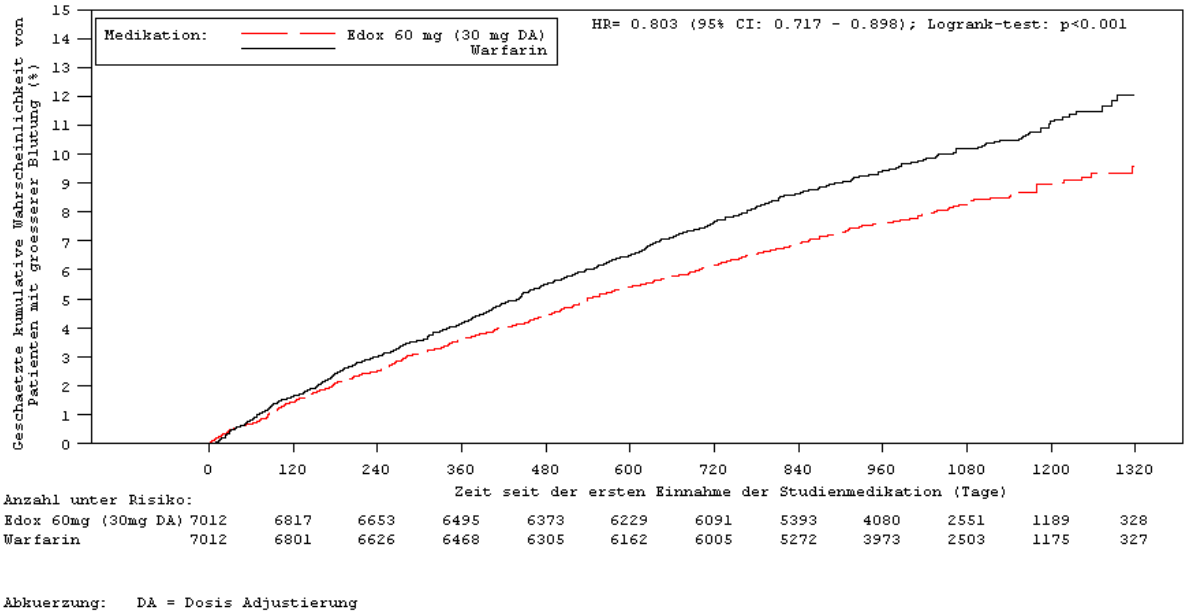


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt umfasste alle intrakranielle Blutungen. Alle intrakraniellen Blutungen waren größere Blutungen. Eine intrakranielle Blutung wurde durch bildgebende Verfahren (MRT, CT) oder durch eine Autopsie diagnostiziert. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	88 (0,5)	7.012	166 (0,9)	0,52 [0,41; 0,68] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	88 (1,3)	7.012	166 (2,4)	0,53 [0,41; 0,69] p < 0,0001	0,52 [0,40; 0,68] p < 0,0001	-1,11 [-1,55; -0,67] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt trat bei 1,3 % (88/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 2,4 % (166/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine intrakranielle größere Blutung auf (Tabelle 4-98). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 0,5 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 0,9 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-97). Das Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen größeren Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,52, 95 %-KI [0,41; 0,68], p < 0,0001; Tabelle 4-97). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-98).

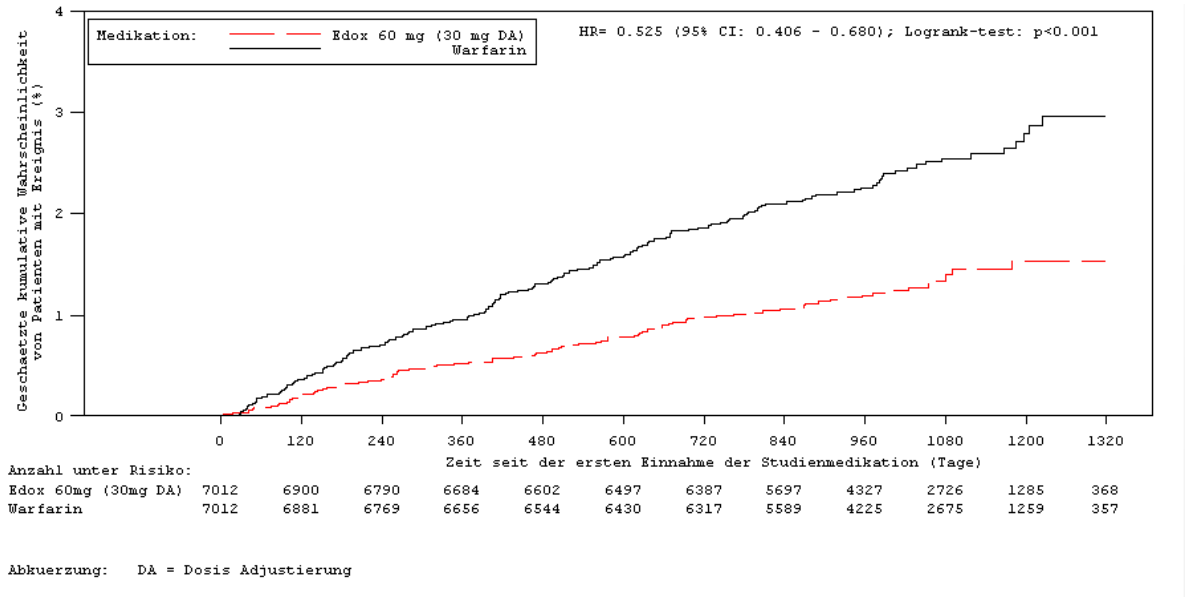


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ – RCT

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt umfasste alle extrakraniellen größeren Blutungen einschließlich gastrointestinaler Blutungen. Eine größere Blutung wurde im Allgemeinen definiert als eine Blutung, die: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, • als intrakranielle Blutungen auftrat (für diesen Endpunkt nicht relevant), • zu anderen größeren Blutungen, nicht zu den tödlichen, lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen zählten, • als gastrointestinale Blutung auftrat. Dieser Endpunkt schloss die intrakraniellen Blutungen aus. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	464 (2,5)	7.012	523 (2,9)	0,88 [0,78; 1,00] p = 0,05[c]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
c: im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,88 (95 %-KI [0,778; 0,999]), p = 0,0486.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	464 (6,6)	7.012	523 (7,5)	0,89 [0,79; 1,00] p = 0,05[b]	0,88 [0,77; 1,00] p = 0,05[c]	-0,84 [-1,69; 0,01] p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,89 [0,786; 1,001], p = 0,0514
c: im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 0,88 [0,772; 1,001], p = 0,0514
d: im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: ARR = -0,84 [-1,69; 0,01], p = 0,0514
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Im Verlauf der Studie trat bei insgesamt 6,6 % (464/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 7,5 % (523/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine extrakranielle größere Blutung auf (Tabelle 4-102). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 2,5 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 2,9 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-101). Das Risiko für das Auftreten einer extrakraniellen größeren Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,88, 95 %-KI [0,78; 1,00], p = 0,05; Tabelle 4-101). Die dichotome Analyse zeigte hingegen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-102).

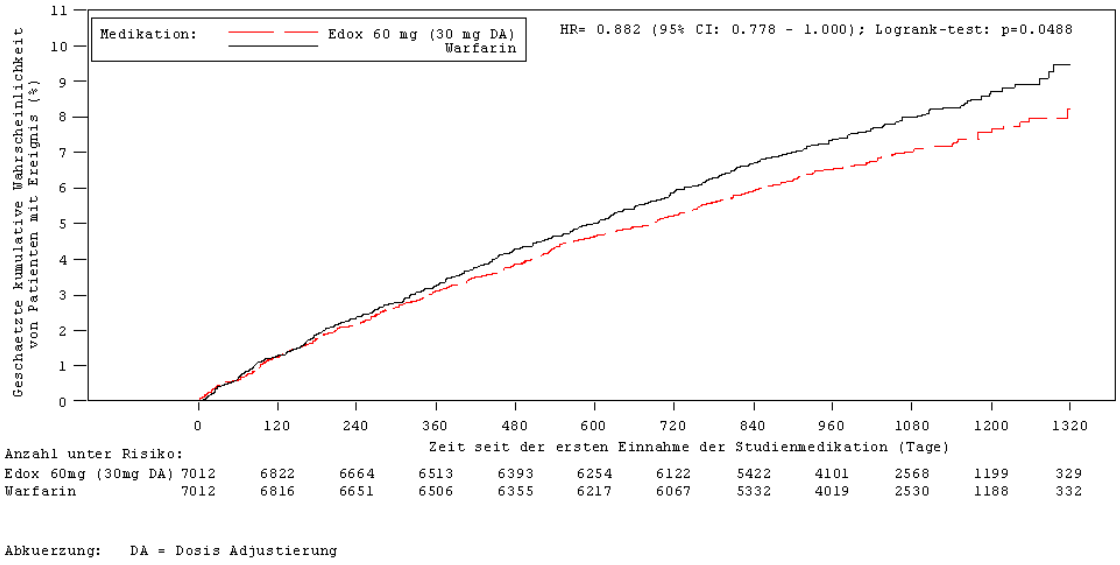


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ beinhaltete alle größeren Blutungen, die nicht gastrointestinal (oberer oder unterer Gastrointestinaltrakt) auftraten. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*- sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	279 (1,5)	7.012	441 (2,4)	0,62 [0,54; 0,72] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	279 (4,0)	7.012	441 (6,3)	0,63 [0,55; 0,73] p < 0,0001	0,62 [0,53; 0,72] p < 0,0001	-2,31 [-3,04;-1,58] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Größere nicht gastrointestinale Blutungen traten in 4,0 % (279/7.012) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe versus 6,3 % (441/7.012) der Fälle in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-106). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 1,5 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 2,4 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-105). Das Risiko für das Auftreten einer größeren nicht gastrointestinalen Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,62, 95 %-KI [0,54; 0,72], p < 0,0001; Tabelle 4-105). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-106).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Größere gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „ Größere gastrointestinale Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ beinhaltete alle größeren Blutungen, die im unteren oder oberen Gastrointestinaltrakt auftraten. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*- sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	286 (1,5)	7.012	246 (1,3)	1,16 [0,98; 1,38] p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere gastrointestinaleBlutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	286 (4,1)	7.012	246 (3,5)	1,16 [0,98; 1,37] p = 0,08	1,17 [0,98; 1,39] p = 0,08	0,57 [-0,06; 1,20] p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Größere gastrointestinale Blutungen traten in 4,1 % (286/7.012) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe versus 3,5 % (246/7.012) der Fälle in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-106). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 1,5 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 1,3 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-105). Das Risiko für das Auftreten einer größeren gastrointestinalen Blutung war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,16, 95 %-KI [0,98; 1,38], p = 0,08; Tabelle 4-105). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin (p = 0,08, p = 0,08, p = 0,08; Tabelle 4-106).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.6 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-111: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode und für die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung war eine offensichtliche Blutung, die einer medizinischen Versorgung bedarf. Blutungen, die eine medizinische Versorgung notwendig machten, waren z.B. Blutungsereignisse, die in den folgenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen resultieren: • Notwendigkeit oder Verlängerung einer Hospitalisierung,Labordiagnostik, • bildgebende Untersuchungen, • Endoskopie, Koloskopie, Zystoskopie, Bronchoskopie, • Nasentamponade, • Kompression, • ultraschallgeleiteter Aneurysmaverschluss, • Gefäßverschluss mittels Spirale, • inotrope Substanzen, • chirurgischer Eingriff, • Absetzen oder Aussetzen der Studienmedikation auf Empfehlung des Arztes, • Änderung der Begleittherapie (z.B. Dosisreduktion oder Absetzen der Aspirinmedikation) auf Empfehlung des Arztes. Anmerkung: Eine ambulante Arztvisite ohne eine der genannten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entsprach nicht der Definition einer notwendigen medizinischen Versorgung. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung wurde nach den folgenden Lokalisationen eingeteilt: • kutane Weichteilgewebsblutung, • Epistaxis, • Hals-Nase-Ohren (HNO), • Blutung im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, • Bluthusten, • Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle, • Mund-/Pharynxblutung, • Punktionsstellen, • Operationsstellen, • vaginale Blutung, • andere Lokalisationen (einschließlich aller weiteren Blutungsereignisse, die vom CEC als klinisch bedeutsam eingestuft wurden). Eine offensichtliche klinisch relevante Blutung verlangte eine Visualisierung der Blutung durch eine Untersuchung oder radiographische Verfahren. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.355 (8,1)	7.012	1.526 (9,3)	0,87 [0,81; 0,94] p = 0,0002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.355 (19,3)	7.012	1.526 (21,8)	0,89 [0,83; 0,95] p = 0,0004	0,86 [0,79; 0,94] p = 0,0004	-2,44 [-3,78; -1,10] p = 0,0004

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Klinisch relevante nicht größere Blutungen traten bei 19,3 % (1.355/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 21,8 % (1.526/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-114). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 8,1 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 9,3 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-113). Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,87, 95 %-KI [0,81; 0,94], p = 0,0002; Tabelle 4-113). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,0004; Tabelle 4-114).

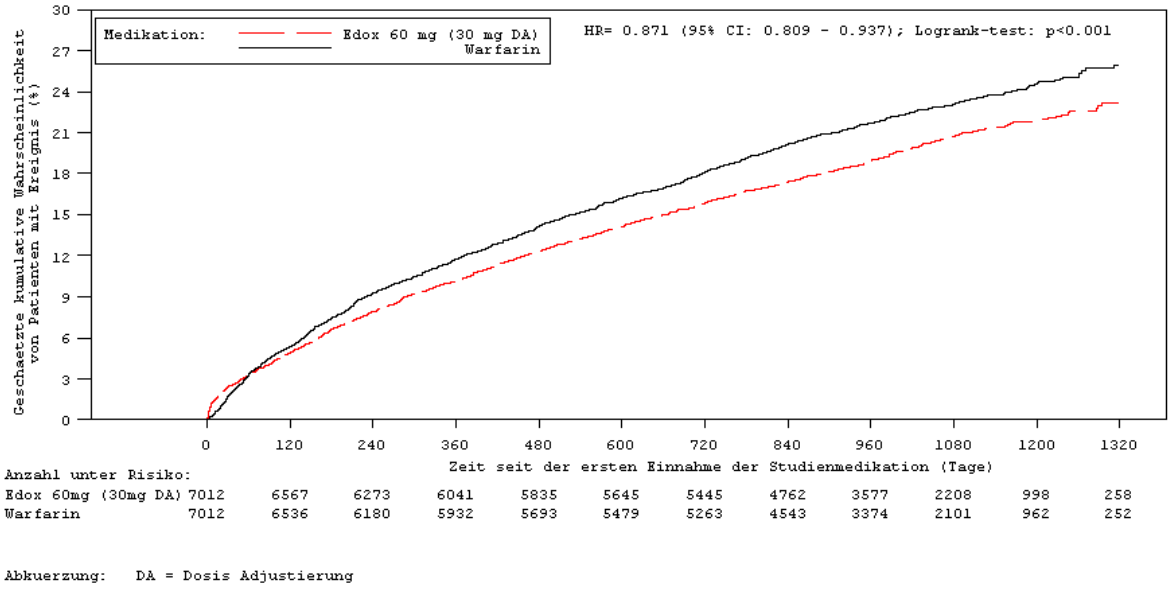


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.7 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode und für die *Safety*- Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Dieser Endpunkt schloss alle klinisch relevanten nicht größeren Blutungen ein, die nicht gastrointestinal (im unteren oder oberen Gastrointestinaltrakt) auftraten. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*- sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.076 (6,2)	7.012	1.379 (8,3)	0,75 [0,70; 0,82] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.076 (15,4)	7.012	1.379 (19,7)	0,78 [0,73; 0,84] p < 0,0001	0,74 [0,68; 0,81] p < 0,0001	-4,32 [-5,58; -3,07] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt traten klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen bei 15,4 % (1.076/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 19,7 % (1.379/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-122). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 6,2 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 8,3 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-121). Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten nicht größeren nicht gastrointestinalen Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,75, 95 %-KI [0,70; 0,82], p < 0,0001; Tabelle 4-117). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-118).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.8 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ wurde über die *Overall-Study*-Periode und für die *Safety*- Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Dieser Endpunkt schloss alle klinisch relevanten nicht größeren Blutungen ein, die im unteren oder oberen Gastrointestinaltrakt auftraten. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*- sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im Double-Dummy-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere

gastrointestinale Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	367 (2,0)	7.012	242 (1,3)	1,53 [1,30; 1,80] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	367 (5,2)	7.012	242 (3,5)	1,52 [1,29; 1,78] p < 0,0001	1,55 [1,31; 1,82] p < 0,0001	1,78 [1,11; 2,46] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt traten klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutungen bei 5,2 % (367/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 3,5 % (242/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-122). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 2,0 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 1,3 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-121). Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant höher (HR = 1,53, 95 %-KI [1,30; 1,80], p < 0,0001; Tabelle 4-121). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Warfarin (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-122).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.9 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-123: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der kombinierte Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wurde als sekundärer Endpunkt im Studienbericht ausgewertet. Aus diesem Grund erfolgt eine Darstellung des Endpunkts in diesem Dossier. Der Endpunkt wurde für die *Safety*-Population und über die *Overall-Study*-Periode hinweg ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Eine größere Blutung wurde definiert als Blutung, die • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, • als intrakranielle Blutung auftrat, • andere größere Blutungen, die nicht zu den tödlichen, lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen zählten, • als gastrointestinale Blutung auftrat. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung war eine offensichtliche Blutung, die einer medizinischen Versorgung bedurfte. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung wurde nach den folgenden Lokalisationen eingeteilt: • kutane Weichteilgewebsblutung, • Epistaxis, • Hals-Nase-Ohren (HNO), • Blutung im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, • Bluthusten, • makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle, • Mund-/Pharynxblutung, • Punktionsstellen, • Operationsstellen, • vaginale Blutung, • andere Lokalisationen (einschließlich aller weiteren Blutungsereignisse, die vom CEC als klinisch bedeutsam eingestuft wurden). Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.722 (10,6)	7.012	1.969 (12,4)	0,85 [0,80; 0,91] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety* -Population.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	1.722 (24,6)	7.012	1.969 (28,1)	0,87 [0,83; 0,93] p < 0,0001	0,83 [0,77; 0,90] p < 0,0001	-3,52 [-4,98 ; -2,07] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen traten bei 24,6 % (1.722/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 28,1 % (1.969/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-126). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse ermittelten Ereignisraten betrugen 10,6 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 12,4 %/Jahr mit Warfarin (Tabelle 4-125). Das Risiko für das Auftreten einer größeren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,85, 95 %-KI [0,80; 0,91], p < 0,0001; Tabelle 4-125). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-126).

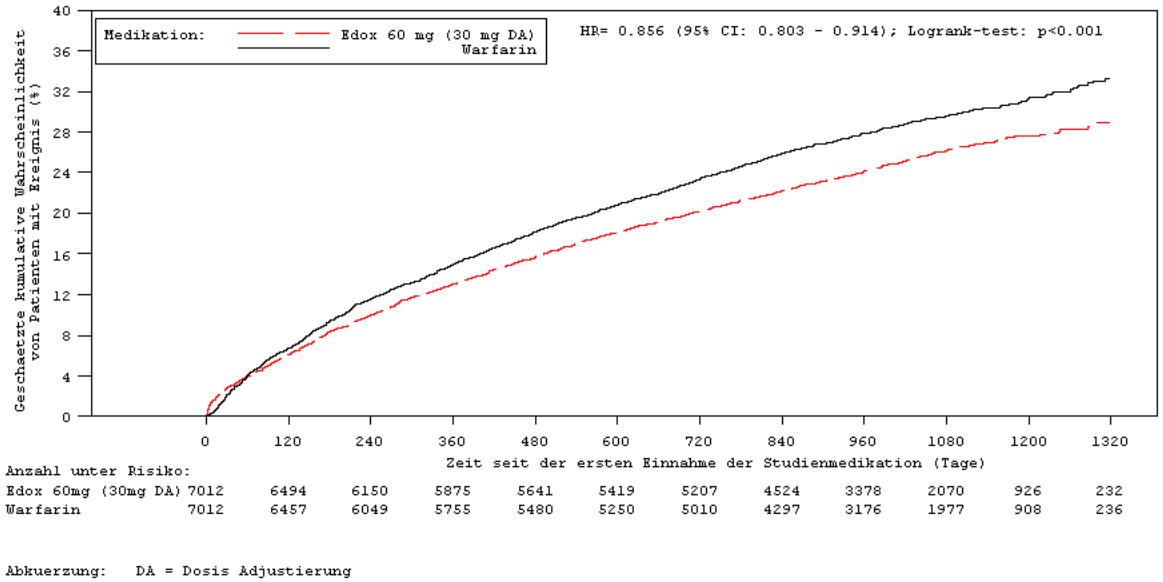


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.10 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-127: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Es wurde die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) berichtet. Ausgewertet wurden die unerwünschten Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*), die vom Referenzdatum (Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis hin zur CSED-Visite auftraten. Ein unerwünschtes Ereignis wurde definiert als: • ein Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfuhr, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das jedoch nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung aufweisen musste; • ein ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (inklusive eines anomalen Laborergebnisses), eines Symptoms oder eines vorübergehenden Leidens, welches in Verbindung mit dem Gebrauch des Präparates auftritt, ganz gleich ob es in direktem Zusammenhang mit dem Arzneimittel steht oder nicht). Operative Eingriffe wurden nicht als unerwünschte Ereignisse berichtet. Ebenfalls wurden im Vorfeld geplante Operationen oder eine Hospitalierung aufgrund von Ursachen, die im Vorfeld existierten und nicht an Schwere zunahmen nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet. In die Auswertung gingen nur unerwünschte Ereignisse ein, die von den Prüfärzten auf dem eCRF für unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden. Nicht in die Auswertung gingen die vom CEC adjudizierten und die vom Prüfarzt vermuteten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bzw. Blutungsereignisse ein, um eine Doppelzählung auszuschließen. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	6.092 (86,9)	7.012	6.065 (86,5)	1,00 [0,99; 1,02] p = 0,50	1,03 [0,94; 1,14] p = 0,50	0,39 [-0,74; 1,51] p = 0,50

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt trat in 86,9 % (6.092/7.012) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 86,5 % (6.065/7.012) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-129). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-129).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“– RCT

Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Die 15 ausgewählten individuellen unerwünschten Ereignisse wurden aus der Tabelle 3 des SmPC selektiert. Dabei wurden alle häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) auftretenden Ereignisse für eine weitere Analyse ausgewählt, da keine Ereignisse in der Kategorie sehr häufig (≥ 1/10) aufgetreten sind. Diese individuellen Ereignisse wurden für die *Safety*-Population und über die *Overall-Study*-Periode hinweg ausgewertet. Folgende individuellen Ereignisse wurden im Rahmen der adjudizierten Blutungen ausgewertet, da Blutungsereignisse nicht über die unerwünschten Ereignisse erfasst wurden: • Epistaxis, • Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, • Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, • Mund-/Pharynxblutung, • kutane Weichteilgewebsblutung, • makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung, • vaginale Blutung, • Blutung an der Punktionsstelle. Darüber hinaus wurden folgende individuelle Ereignisse als *Preferred Term* ausgewertet: • Anämie (PT), • Ausschlag (PT), • abnormaler Leberfunktionstest (PT), • Übelkeit (PT), • erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT), • erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT), • Juckreiz (PT). Zusätzlich wurden die individuellen Ereignisse differenziert nach Schweregrad dargestellt. In der Analyse von schwerwiegenden Blutungsereignissen wurden alle adjudizierten größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen berücksichtigt, während bei den *Preferred Terms* die "*treatment emergent serious adverse events* (TESAE)" herangezogen wurden. Darüber hinaus werden alle unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 5%, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 1%, die in einem der beiden Behandlungsarme auftraten und statistisch signifikante Unterschiede ergaben, dargestellt. Unerwünschte Ereignisse ≥ 5 %: • Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC), • Erkrankung des Ohr und des Labyrinths (SOC), • Untersuchungen (SOC),

- Verletzung und Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC),
- Peripheres Ödem (PT),
- Schwindelgefühl (PT),
- Sturz (PT).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ≥ 1 %:

- Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC),
- Herzerkrankungen (SOC),
- Untersuchungen (SOC),
- Herzinsuffizienz (PT),
- *International Normalized Ratio* (INR) erhöht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ≥ 1 %:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Die Definitionen der jeweiligen SOC/PT basieren auf der MedDRA Version 14.1.
Für diesen Endpunkt erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen und das ITT-Prinzip wurde

eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Epistaxis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Epistaxis							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	423 (6,0)	7.012	392 (5,6)	1,08 [0,94; 1,23] p = 0,26	1,08 [0,94; 1,25] p = 0,26	0,44 [-0,33; 1,22] p = 0,26
Größere oder KRNG Blutung	7.012	274 (3,9)	7.012	277 (4,0)	0,99 [0,84; 1,17] p = 0,90	0,99 [0,83; 1,17] p = 0,90	-0,04 [-0,69; 0,60] p = 0,90

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	234 (3,3)	7.012	186 (2,7)	1,26 [1,04; 1,52] p = 0,02	1,27 [1,04; 1,54] p = 0,02	0,68 [0,12; 1,25] p = 0,02
Größere oder KRNG Blutung	7.012	234 (3,3)	7.012	184 (2,6)	1,27 [1,05; 1,54] p = 0,01	1,28 [1,05; 1,56] p = 0,01	0,71 [0,15; 1,28] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Epistaxis

Insgesamt trat bei 6,0 % (423/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 5,6 % (392/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine Epistaxis auf. Die Ereignisrate größerer Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen lag in den beiden Gruppen bei 3,9 % (274/7.012) bzw. 4,0 % (277/7.012). Die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-132).

Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt

Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt traten im Verlauf der Studie bei 3,3 % (234/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 2,7 % (186/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Bei nahezu allen Ereignissen handelte es sich dabei um größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen (3,3 % [234/7.012] bzw. 2,6 % [184/7.012]). Das Risiko für das Auftreten einer Blutung/größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt war in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher (RR = 1,26 (95 %-KI [1,04; 1,52]), p = 0,02 bzw. RR = 1,27 (95 %-KI [1,05; 1,54]), p = 0,01). Gleiche Ergebnisse ergaben auch die Effektmaße OR und ARR (jeweils p = 0,02 bzw. p = 0,01; Tabelle 4-133).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	464 (6,6)	7.012	315 (4,5)	1,47 [1,28; 1,69] p < 0,0001	1,51 [1,30; 1,75] p < 0,0001	2,12 [1,37; 2,88] p < 0,0001
Größere oder KRNG Blutung	7.012	409 (5,8)	7.012	284 (4,1)	1,44 [1,24; 1,67] p < 0,0001	1,47 [1,26; 1,71] p < 0,0001	1,78 [1,07; 2,50] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Mund-/Pharynxblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Mund-/Pharynxblutung							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	104 (1,5)	7.012	129 (1,8)	0,81 [0,62; 1,04] p = 0,10	0,80 [0,62; 1,04] p = 0,10	-0,36 [-0,78; 0,07] p = 0,10
Größere oder KRNG Blutung	7.012	63 (0,9)	7.012	98 (1,4)	0,64 [0,47; 0,88] p = 0,005	0,64 [0,47; 0,88] p = 0,005	-0,50 [-0,85; -0,15] p = 0,005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt

Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt ereigneten sich bei 6,6 % (464/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 4,5 % (315/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe, wobei es sich größtenteils um größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen handelte (5,8 % [409/7.012] bzw. 4,1 % [284/7.012]). Das Risiko für das Auftreten einer Blutung/größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt war in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher (RR = 1,47 (95 %-KI [1,28; 1,69]), p < 0,0001 bzw. RR = 1,44 (95 %-KI [1,24; 1,67]), p < 0,0001). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (jeweils p <0,0001; Tabelle 4-134).

Mund-/Pharynxblutungen

Im Verlauf der Studie traten bei 1,5 % (104/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,8 % (129/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe Mund-/Pharynxblutungen auf. In 0,9 % (63/7.012) bzw. 1,4 % (98/7.012) der Fälle handelte es sich dabei um größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Risiko für das Auftreten einer Mund-/Pharynxblutung war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wohingegen das Risiko für größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen in der Warfarin-Gruppe signifikant höher war (RR = 0,64 (95 %-KI [0,47; 0,88]), p = 0,005). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR (jeweils p = 0,005; Tabelle 4-135).

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „Kutane Weichteilgewebsblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Kutane Weichteilgewebsblutung							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	641 (9,1)	7.012	1.013 (14,5)	0,63 [0,58; 0,70] p < 0,0001	0,60 [0,54; 0,66] p < 0,0001	-5,31 [-6,37; -4,24] p < 0,0001
Größere oder KRNG Blutung	7.012	383 (5,5)	7.012	704 (10,0)	0,54 [0,48; 0,61] p < 0,0001	0,52 [0,46; 0,59] p < 0,0001	-4,58 [-5,46; -3,70] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	335 (4,8)	7.012	292 (4,2)	1,15 [0,98; 1,34] p = 0,08	1,15 [0,98; 1,36] p = 0,08	0,61 [-0,07; 1,30] p = 0,08
Größere oder KRNG Blutung	7.012	319 (4,6)	7.012	266 (3,8)	1,20 [1,02; 1,41] p = 0,03	1,21 [1,02; 1,43] p = 0,03	0,76 [0,09; 1,42] p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Kutane Weichteilsgewebsblutung

Kutane Weichteilgewebsblutungen ereigneten sich bei insgesamt 9,1 % (641/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 14,5 % (1.013/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe. Von diesen Ereignissen waren 5,5 % (383/7.012) bzw. 10,0 % (704/7.012) größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Risiko für das Auftreten einer kutanen/größeren oder klinisch relevanten nicht größeren kutanen Weichteilgewebsblutung war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant geringer (RR = 0,63 (95 %-KI [0,58; 0,70]), p < 0,0001 bzw. RR = 0,54 (95 %-KI [0,48; 0,61]), p < 0,0001). Dieses Ergebnis wurde durch die Effektschätzer OR und ARR bestätigt (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-136).

Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung

Eine makroskopische Hämaturie mit urethraler Blutung trat in der Edoxaban-Gruppe bei 4,8 % (335/7.012) der Patienten versus 4,2 % (292/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. In einem Großteil der Fälle (4,6 % [319/7.012] bzw. 3,8 % [266/7.012]) konnten diese größeren oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen zugeordnet werden. Das Risiko für das Auftreten einer makroskopischen Hämaturie mit urethraler Blutung war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR = 1,15 (95 %-KI [0,98; 1,34]), p = 0,08). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis. Dahingegen war das Risiko für das Auftreten einer größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant höher (RR = 1,20 (95 %-KI [1,02; 1,41]), p = 0,03). Auch hier wurde das Ergebnis durch die Effektschätzer OR und ARR untermauert (jeweils p = 0,03; Tabelle 4-137).

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Vaginale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Vaginale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	2.659	42 (1,6)	2.629	30 (1,1)	1,38 [0,87; 2,21] p = 0,17	1,39 [0,87; 2,23] p = 0,17	0,44 [-0,19; 1,06] p = 0,17
Größere oder KRNG Blutung	2.659	40 (1,5)	2.629	27 (1,0)	1,46 [0,90; 2,38] p = 0,12	1,47 [0,90; 2,41] p = 0,12	0,48 [-0,13; 1,08] p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Für das geschlechtsspezifische Ereignis „Vaginale Blutung“ basieren die Prozentangaben auf der Anzahl an Frauen in jeder Behandlungsgruppe.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung an der Punktionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Blutung an der Punktionsstelle							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	47 (0,7)	7.012	66 (0,9)	0,71 [0,49; 1,03] p = 0,07	0,71 [0,49; 1,03] p = 0,07	-0,27 [-0,57; 0,03] p = 0,07
Größere oder KRNG Blutung	7.012	21 (0,3)	7.012	40 (0,6)	0,53 [0,31; 0,89] p = 0,01	0,52 [0,31; 0,89] p = 0,01	-0,27 [-0,49; -0,05] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KRNG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Vaginale Blutung

Vaginale Blutungen ereigneten sich bei 1,6 % (42/2.659) der Patientinnen in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,1 % (30/2.629) der Patientinnen in der Warfarin-Gruppe. Die Ereignisrate einer größeren oder klinisch relevanten nicht größeren vaginalen Blutung betrug 1,5 % (40/2.659) bzw. 1,0 % (27/2.629). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine vaginale Blutung/schwerwiegende vaginale Blutung zu erleiden, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR = 1,38 (95 %-KI [0,87; 2,21), p = 0,17 bzw. RR = 1,46 (95 %-KI [0,90; 2,38]), p = 0,12). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (siehe Tabelle 4-138).

Blutung an der Punktionsstelle

Im Verlauf der Studie traten bei 0,7 % (47/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 0,9 % (66/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe Blutungen an der Punktionsstelle auf. Bei 0,3 % (21/7.012) bzw. 0,6 % (40/7.012) der Fälle waren dies größere Blutungen oder klinisch relvante nicht größere Blutungen. Das Risiko für das Auftreten einer Blutung an der Punktionsstelle war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR = 0,71 (95 %-KI [0,49; 1,03]), p = 0,07). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis. Im Gegensatz dazu war das Risiko für das Auftreten einer größeren oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung an der Punktionsstelle signifikant geringer unter der Behandlung mit Edoxaban (RR = 0,53 (95 %-KI [0,31; 0,89]), p = 0,01). Die Effektschätzer OR und ARR zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban zwischen den Therapiearmen (jeweils p = 0,01; Tabelle 4-139).

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Anämie (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	447 (6,4)	7.012	313 (4,5)	1,43 [1,24; 1,64] p < 0,0001	1,46 [1,26; 1,69] p < 0,0001	1,91 [1,16; 2,70] p < 0,0001
Schwerwiegende Fälle	7.012	70 (1,0)	7.012	45 (0,6)	1,56 [1,07; 2,26] p = 0,02	1,56 [1,07; 2,27] p = 0,02	0,36 [0,06; 0,66] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausschlag (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Ausschlag (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	156 (2,2)	7.012	159 (2,3)	0,98 [0,79; 1,22] p = 0,86	0,98 [0,78; 1,23] p = 0,86	-0,04 [-0,53; 0,45] p = 0,86
Schwerwiegende Fälle	7.012	1 (<0,1)	7.012	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Anämie (PT)

Im Verlauf der Studie trat bei 6,4 % (447/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 4,5 % (313/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine Anämie (PT) auf. In 1,0 % (70/7.012) bzw. 0,6 % (45/7.012) der Fälle handelte es sich dabei um schwerwiegende Ereignisse. Das Risiko für das Auftreten einer Anämie (PT) bzw. einer schwerwiegenden Anämie (PT) war in der Edoxaban-Gruppe signifikant erhöht (RR = 1,43 (95 %-KI [1,24; 1,64]), $p < 0,0001$ bzw. RR = 1,56 (95 %-KI [1,07; 2,26]), $p = 0,02$). Auch die Effektmaße OR und ARR zeigten signifikante Ergebnisse zugunsten der Behandlung mit Warfarin (jeweils $p < 0,0001$ bzw. jeweils $p = 0,02$; Tabelle 4-140).

Ausschlag (PT)

Im Verlauf der Studie litten insgesamt 2,2 % (156/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,3 % (159/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einem Ausschlag (PT). Bei einem Patienten in der Edoxaban-Gruppe nahm dieser einen schwerwiegenden Verlauf. Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-141).

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Abnormaler Leberfunktionstest (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Abnormaler Leberfunktionstest (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	41 (0,6)	7.012	26 (0,4)	1,58 [0,97; 2,58] p = 0,07	1,58 [0,97; 2,59] p = 0,07	0,21 [-0,01; 0,44] p = 0,07
Schwerwiegende Fälle	7.012	5 (0,1)	7.012	2 (<0,1 %)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	282 (4,0)	7.012	246 (3,5)	1,15 [0,97; 1,36] p = 0,11	1,15 [0,97; 1,37] p = 0,11	0,51 [-0,12; 1,14] p = 0,11
Schwerwiegende Fälle	7.012	3 (<0,1)	7.012	2 (<0,1)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Abnormaler Leberfunktionstest (PT)

Bei insgesamt 0,6 % (41/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,4 % (26/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe traten im Verlauf der Studie Anomalien im Leberfunktionstest (PT) auf, wobei diese bei fünf bzw. zwei Patienten schwerwiegend waren. Das Risiko für das Auftreten von Anomalien im Leberfunktionstest (PT) war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,58 (95 %-KI [0,97; 2,58]), p = 0,07). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-142).

Übelkeit (PT)

Im Verlauf der Studie litten 4,0 % (282/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 3,5 % (246/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an Übelkeit (PT). Bei drei bzw. zwei Patienten handelte es sich dabei um ein schwerwiegendes Ereignis. Das Risiko für das Auftreten von Übelkeit (PT) war in beiden Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,15 (95 %-KI [0,97; 1,36]), p = 0,11). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR (Tabelle 4-143).

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt„Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	87 (1,2)	7.012	93 (1,3)	0,94 [0,70; 1,25] p = 0,65	0,93 [0,70; 1,25] p = 0,65	-0,09 [-0,46; 0,29] p = 0,65
Schwerwiegende Fälle	7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	236 (3,4)	7.012	248 (3,5)	0,95 [0,80; 1,13] p = 0,58	0,95 [0,79; 1,14] p = 0,58	-0,17 [-0,78; 0,43] p = 0,58
Schwerwiegende Fälle	7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Erhöhter Biliruinwert im Blut (PT)

Der Bilirubinwert im Blut war bei insgesamt 1,2 % (87/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,3 % (93/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe erhöht, wobei der Wert bei keinem Patienten in schwerwiegendem Maße erhöht war. Das Risiko für das Auftreten erhöhter Bilirubinwerte im Blut (PT) war in beiden Therapiearmen vergleichbar (RR = 0,94 (95 %-KI [0,70; 1,25]), p = 0,65). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR (Tabelle 4-144).

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)

Die Gamma-Glutamyltransferase war bei insgesamt 3,4 % (236/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 3,5 % (248/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe erhöht, wobei keiner der Patienten eine schwerwiegende Erhöhung aufwies. Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Juckreiz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Juckreiz							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	124 (1,8)	7.012	128 (1,8)	0,97 [0,76; 1,24] p = 0,80	0,97 [0,76; 1,24] p = 0,80	-0,06 [-0,50; 0,38] p = 0,80
Schwerwiegende Fälle	7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	748 (10,7)	7.012	586 (8,4)	1,28 [1,15; 1,42] p < 0,0001	1,31 [1,17; 1,47] p < 0,0001	2,31 [1,34; 3,28] p < 0,0001
Schwerwiegende Fälle	7.012	128 (1,8)	7.012	83 (1,2)	1,54 [1,17; 2,03] p = 0,002	1,55 [1,18; 2,05] p = 0,002	0,64 [0,24; 1,05] p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Juckreiz (PT)

Im Verlauf der Studie trat bei jeweils 1,8 % der Patienten in der Edoxaban- (124/7.012) und der Warfarin-Gruppe (128/7.012) Juckreiz (PT) auf. Dieser nahm jedoch bei keinem der Patienten einen schwerwiegenden Verlauf. Das Risiko für das Auftreten von Juckreiz (PT) war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (RR = 0,97 (95 %-KI [0,76; 1,24]), p = 0,80). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis (Tabelle 4-146).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) traten bei insgesamt 10,7 % (748/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 8,4 % (586/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Die Ereignisrate schwerwiegender Fälle lag in der Edoxaban-Gruppe bei 1,8 % (128/7.012) und in der Warfarin-Gruppe bei 1,2 % (83/7.012). Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie schwerwiegender Fälle war unter Behandlung mit Edoxaban signifikant erhöht (Gesamt: RR = 1,28 (95 %-KI [1,15; 1,42]), p < 0,0001; Schwerwiegende Fälle: RR = 1,54 (95 %-KI [1,17; 2,03]), p = 0,002). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR. Maßgebliche Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen sich hinsichtlich der aufgetretenen Anämien (Edoxaban: 6,4 % vs. Warfarin: 4,5 %), welche unter Edoxaban als häufige Nebenwirkung in der Fachinformation beschrieben ist. Gleiches zeigt sich bei den schwerwiegenden Fällen.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	331 (4,7)	7.012	396 (5,7)	0,84 [0,73; 0,96] p = 0,01	0,83 [0,71; 0,96] p = 0,01	-0,93 [-1,66 ; -0,19] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Untersuchungen (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	1.566 (22,3)	7.012	1.687 (24,1)	0,93 [0,87; 0,99] p = 0,02	0,91 [0,84; 0,98] p = 0,02	-1,73 [-3,12; -0,33] p = 0,02
Schwerwiegende Fälle	7.012	51 (0,7)	7.012	110 (1,6)	0,46 [0,33; 0,65] p < 0,0001	0,46 [0,33; 0,64] p < 0,0001	-0,84 [-1,19; -0,49] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC)

Bei insgesamt 4,7 % (331/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 5,7 % (396/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe traten im Verlauf der Studie Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC) auf. Das Risiko an einer Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC) zu erkranken, war für Patienten in der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten in der Warfarin-Gruppe (RR = 0,84 (95 %-KI [0,73; 0,96]), p = 0,01). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-148). Unterschiede auf Ebene der *Preferred Terms* zeigten sich zwischen den Behandlungen unter anderem hinsichtlich der Ereignisse „Schwindel“ (2,6 % vs. 3,2 %) und „Ohrenschmerzen“ (0,2 % vs. 0,4 %).

Untersuchungen (SOC)

Im Verlauf der Studie wurden in der Edoxaban-Gruppe 22,3 % (1.566/7.012) und in der Warfarin-Gruppe 24,1 % (1.687/7.012) Untersuchungen (SOC) durchgeführt. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der Edoxaban-Behandlung (RR = 0,93 (95 %-KI [0,87; 0,99]), p = 0,02). Dieses Ergebnis wurde durch die *Odds Ratio* sowie die Absolute Risikoreduktion bestätigt (Tabelle 4-149). Innerhalb der Untersuchungen zeigten sich insbesondere Unterschiede für die *Preferred Terms* „Kreatininphosphokinase im Blut erhöht“ (1,7 % vs. 2,0 %), „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,5 % vs. 3,5 %) und „Renale Kreatinin-Clearance erniedrigt“ (3,5 % vs. 3,1 %). Auch hinsichtlich der Untersuchungen, welche eine weitere Diagnose im Krankenhaus erforderten, ergab sich für die Patienten der Edoxaban-Gruppe ein signifikant niedrigeres Risiko gegenüber den Patienten der Vergleichstherapie (RR = 0,46 (95 %-KI [0,33; 0,65]), p < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Effektmaße OR und ARR unterstützt (Tabelle 4-149). Hauptsächliche Unterschiede ergaben sich für den *Preferred Term* „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,2 % vs. 1,1 %).

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Verletzung & Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Verletzung & Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	1.402 (20,0)	7.012	1.590 (22,7)	0,88 [0,83; 0,94] p = 0,0001	0,85 [0,79; 0,92] p = 0,0001	-2,68 [-4,04; -1,33] p = 0,0001
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.							

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Peripheres Ödem (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Peripheres Ödem (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	652 (9,3)	7.012	732 (10,4)	0,89 [0,81; 0,99] p = 0,02	0,88 [0,79; 0,98] p = 0,02	-1,14 [-2,13; -0,15] p = 0,02
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.							

Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Im Verlauf der Studie traten bei 20,0 % der Patienten in der Edoxaban- (1.402/7.012) und bei 22,7 % der Patienten in der Warfarin-Gruppe (1.590/7.012) Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) auf. Das Risiko für das Auftreten von Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,88 (95 %-KI [0,83; 0,94]), p = 0,00001). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis (Tabelle 4-146). Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten sich hinsichtlich der *Preferred Terms* „Sturz“ (7,6 % vs. 9,3 %), „Prellung“ (1,2 % vs. 1,7 %), „Platzwunde“ (1,2 % vs. 1,6 %) und „Verletzung der Gliedmaßen“ (1,0 % vs. 1,6 %).

Peripheres Ödem (PT)

Ein peripheres Ödem (PT) trat in der Edoxaban-Gruppe bei 9,3 % (652/7.012) der Patienten versus 10,4 % (732/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Das Risiko für das Auftreten eines peripheren Ödems (PT) war unter Edoxaban-Behandlung signifikant niedriger (RR = 0,89 (95 %-KI [0,81; 0,99]), p = 0,02). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-151).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwindelgefühl (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Schwindelgefühl (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	561 (8,0)	7.012	634 (9,0)	0,88 [0,79; 0,99] p = 0,03	0,87 [0,78; 0,99] p = 0,03	-1,04 [-1,97; -0,12] p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt „Sturz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Sturz (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 (Gesamt)	7.012	530 (7,6)	7.012	649 (9,3)	0,82 [0,73; 0,91] p = 0,0003	0,80 [0,71; 0,90] p = 0,0003	-1,70 [-2,62; -0,78] p = 0,0003

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Schwindelgefühl (PT)

Im Verlauf der Studie traten bei 8,0 % der Patienten in der Edoxaban- (561/7.012) und bei 9,0 % der Patienten in der Warfarin-Gruppe (634/7.012) Schwindelgefühle (PT) auf. Das Risiko für das Auftreten von Schwindelgefühlen (PT) war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,88 (95 %-KI [0,79; 0,99]), p = 0,03). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis (Tabelle 4-152).

Sturz (PT)

Stürze (PT) ereigneten sich bei insgesamt 7,6 % (530/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 9,3 % (649/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines Sturzes (PT) war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant geringer (RR = 0,82 (95 %-KI [0,73; 0,91]), p = 0,0003). Dieses Ergebnis wurde durch die Effektschätzer OR und ARR bestätigt (jeweils p = 0,0003; Tabelle 4-153).

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Herzerkrankungen (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 Schwerwiegende Fälle	7.012	1.186 (16,9)	7.012	1.298 (18,5)	0,91 [0,85; 0,98] p = 0,01	0,90 [0,82; 0,98] p = 0,01	-1,60 [-2,86 ; -0,33] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Herzinsuffizienz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Herzinsuffizienz (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 Schwerwiegende Fälle	7.012	317 (4,5)	7.012	370 (5,3)	0,86 [0,74; 0,99] p = 0,04	0,85 [0,73; 0,99] p = 0,04	-0,76 [-1,47; -0,04] p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Herzerkrankungen (SOC)

Insgesamt traten bei 16,9 % (1.186/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 18,5 % (1.298/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe schwerwiegende Fälle von Herzerkrankungen (SOC) auf. Die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Edoxaban (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,98]), p = 0,01; OR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01; ARR = -1,60 (95 %-KI [-2,86; -0,33], p = 0,01). Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen sich unter anderem in den *Preferred Terms* „Herzinsuffizienz“ (4,5 % vs. 5,3 %) und „Vorhofflimmern“ (4,5 % vs. 4,9 %).

Herzinsuffizienz (PT)

Im Verlauf der Studie litten insgesamt 4,5 % (317/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 5,3 % (370/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz (PT). Das Risiko an einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz zu erkranken war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,86 (95 %-KI [0,74; 0,99]), p = 0,04). Das Ergebnis konnte anhand des OR und der ARR bestätigt werden (Tabelle 4-155).

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „INR erhöht (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban[b]		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
INR erhöht (PT)							
ENGAGE AF-TIMI 48 Schwerwiegende Fälle	7.012	14 (0,2)	7.012	75 (1,1)	0,19 [0,11; 0,33] p < 0,0001	0,19 [0,10; 0,33] p < 0,0001	-0,87 [-1,13; -0,61] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Für die Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe wurden lediglich Schein-INR-Werte generiert.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin	Edoxaban vs. Warfarin
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR in % [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 Therapieabbrecher	7.012	54 (0,8)	7.012	77 (1,1)	0,70 [0,50; 0,99] p = 0,04	0,70 [0,49; 0,99] p = 0,04	-0,33 [-0,65; -0,01] p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

INR erhöht (PT)

In der Edoxaban-Gruppe zeigten im Verlauf der Studie 0,2 % (14/7.012) der Patienten eine schwerwiegende Erhöhung der (Schein-) INR-Werte, wohingegen eine schwerwiegende INR-Wert Erhöhung bei 1,1 % (75/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe beobachtet werden konnte. Eine schwerwiegende Erhöhung des INR-Wertes war für Patienten unter Edoxaban signifikant geringer als für Patienten der Warfarin-Gruppe (RR = 0,19 (95 %-KI [0,11; 0,33]), p < 0,0001). Das Ergebnis konnte anhand des OR und der ARR bestätigt werden (Tabelle 4-156). Da für die Patienten in der Edoxaban-Gruppe während der Studiendauer lediglich Schein-INR-Werte zur Aufrechterhaltung der Verblindung generiert wurden, sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Insgesamt brachen 0,8 % (54/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,1 % (77/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) die Therapie ab. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund Infektionen und parasitären Erkrankungen war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten der Warfarin-Gruppe (RR = 0,70 (95 %-KI [0,50; 0,99]), p = 0,04). Auch die Effektmaße OR und ARR zeigten ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban (jeweils p = 0,04; Tabelle 4-157).

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)							
ENGAGE AF-TIMI 48 Therapieabbrecher	7.012	79 (1,1)	7.012	51 (0,7)	1,55 [1,09; 2,20] p = 0,01	1,56 [1,09; 2,22] p = 0,01	0,40 [0,08; 0,72] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC)

Im Verlauf der Studie brachen 1,1 % der Patienten in der Edoxaban- (79/7.012) und 0,7 % der Warfarin-Gruppe (51/7.012) die Therapie aufgrund Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) ab. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes war in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher als in der Warfarin-Gruppe (RR = 1,55 (95 %-KI [1,09; 2,20], p = 0,01). Die Effektschätzer OR und ARR stützen dieses Ergebnis (Tabelle 4-158).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.12 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-159: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde über die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Die Analyse bezog sich auf die *Safety*-Population. Es wurde die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet. Ausgewertet wurden die unerwünschten Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*), die vom Referenzdatum (Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis hin zur CSED-Visite auftraten. Ein SUE wurde definiert als ein unerwünschtes Ereignis (unabhängig von einer kausalen Beziehung mit der durchgeführten Behandlung), welches: • zum Tode führte, • lebensbedrohlich war, • eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer solchen erforderlich machte, • zu einer bleibenden oder klinisch signifikanten Behinderung oder Einschränkung der Arbeitsfähigkeit führte, • eine(n) kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte, • ein gravierendes medizinisches Ereignis war. In die Auswertung der SUE gingen nicht die vom CEC adjudizierten und die vom Prüfarzt vermuteten primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte bzw. Blutungsereignisse ein, um eine Doppelzählung auszuschließen. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	2.979 (42,5)	7.012	3.118 (44,5)	0,96 [0,92; 0,99] p = 0,02	0,92 [0,86; 0,99] p = 0,02	-1,98 [-3,62 ; -0,34] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt traten bei 42,5 % (2.979/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 44,5 % (3.118/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-161). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,02; Tabelle 4-161).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.13 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-162: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population und über die *On-Treatment*-Periode hinweg ausgewertet. Ein Patient hatte die Möglichkeit, bis zum Zeitpunkt der CSED-Visite mehrere Male die Einnahme der Studienmedikation zu unterbrechen und wieder aufzunehmen. Therapieabbruch wurde definiert als eine Unterbrechung der Studienmedikation (Warfarin/Placebo, Edoxaban/Placebo) für länger als 3 Tage. Jede Unterbrechung der Studienmedikation von kürzer oder gleich 3 Tagen sollte als verpasste und nicht als unterbrochene Einnahme dokumentiert werden. Der eCRF für einen Therapieabbruch musste für jede Unterbrechung von länger als 3 Tagen ausgefüllt werden. Es gab keine Begrenzung für die Anzahl der Unterbrechungen oder der Dauer der Unterbrechung, solange die Wiederaufnahme der Studienmedikation vor der CSED-Visite erfolgte. Im Falle, dass eine Visite zum Absetzen der Studienmedikation abgeschlossen war und der Prüfarzt den Patienten für bereit und berechtigt hielt, die Studienmedikation fortzusetzen, musste vorausgesetzt werden, dass der Patient keinen unzulässigen Gefahren ausgesetzt wird. Der Prüfarzt sollte jeden Versuch unternehmen, um sicher zu stellen, dass der Patient nach einer Unterbrechung oder bei einem womöglichen Studienabbruch wieder die Einnahme der Studienmedikation aufnahm. Da Therapieabbrüche und Wiederaufnahmen der Studienmedikation während der Studienphase erlaubt waren, wurde am Studienende ausgewertet, ob ein Patient zum Zeitpunkt der CSED-Visite die Studienmedikation einnahm, und ob der Patient die CSED-Visite abschloss. Ein Therapieabbruch wurde gezählt, • wenn der Zeitpunkt der letzten eingenommenen Studienmedikation länger als 30 Tage vor der CSED-Visite lag und die Studienmedikation zum Ende der Studie nicht wieder eingenommen wurde, oder • wenn die letzte eingenommene Dosis der Studienmedikation eines Patienten ohne eine abschließende CSED-Visite länger als 30 Tage vor der angekündigten CSED-Visite lag, und der Patient die Studienmedikation zum Ende der Studie nicht wieder einnahm. Wenn ein Patient die Studienmedikation nach einem Absetzen nicht wieder aufnahm, zählte dies als permanenter Therapieabbruch. Therapieabbrüche konnten aufgrund verschiedener Ursachen vorkommen. Dieser Endpunkt umfasste nur die permanenten Therapieabbrüche, die in Verbindung mit einem unerwünschten Ereignis standen. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse. Ausgewertet wurden die Therapieabbrüche aufgrund der unerwünschten Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*), die unter Behandlung (*On-Treatment*) dokumentiert wurden.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund von UE							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	784 (11,2)	7.012	768 (11,0)	1,02 [0,93; 1,12] p = 0,67	1,02 [0,92; 1,14] p = 0,67	0,23 [-0,81 ; 1,27] p = 0,67
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.							

Insgesamt trat in 11,2 % (784/7.012) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 11,0 % (768/7.012) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (Tabelle 4-164). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-164).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.4.14 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-165: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population und über die *On-Treatment*-Periode hinweg ausgewertet. Dieser Endpunkt umfasste nur die Therapieabbrüche, die aufgrund von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis eintraten. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von SUE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.012	417 (5,9)	7.012	420 (6,0)	0,99 [0,87; 1,13] p = 0,91	0,99 [0,86; 1,14] p = 0,91	-0,04 [-0,83 ; 0,74] p = 0,91

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt trat in 5,9 % (417/7.012) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 6,0 % (420/7.012) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf (Tabelle 4-167). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-167).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „*Net Clinical Outcome*“ - RCT

4.3.1.3.1.5.1 Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ – RCT

Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ENGAGE AF-TIMI 48	Der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. • Schlaganfall: Ein Schlaganfall wurde definiert als plötzliches Auftreten eines fokalen neurologischen Defizites der Versorgung einer einzelnen Hirnarterie (inklusive der Retinaarterie), die nicht auf eine identifizierbare nicht vaskuläre Ursache (wie z. B. einen Gehirntumor oder ein Trauma) zurückzuführen war und die über Minuten bis hin zu Stunden andauerte. Die Unterversorgung musste entweder mit Symptomen einhergehen, die mehr als 24 Stunden andauerten oder innerhalb der auf die Unterversorgung folgenden 24 Stunden zum Tode führen. Vom CEC sollten bildgebende Verfahren eingesetzt werden um zu überprüfen, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. • Systemisches embolisches Ereignis: Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupte Episode einer arteriellen Insuffizienz in Verbindung mit einem klinischen oder radiologischen Nachweises eines arteriellen Verschlusses in Abwesenheit anderer wahrscheinlicher Mechanismen (z. B. Arteriosklerose, Geräteeinsatz). Arterielle Embolien, die im ZNS (inklusive Auge) und im koronaren und pulmonalen Kreislauf auftraten, wurden nicht als systemische embolische Ereignisse klassifiziert, sondern wurden als Schlaganfall/TIA, MI oder Lungenembolie klassifiziert. Bei Präsenz einer pAVK und der Diagnose einer Embolie in den unteren Extremitäten, wurde eine arteriographische Untersuchung des abrupten arteriellen Verschlusses benötigt. • Größere Blutungen: als größere Blutung wurde eine Blutung definiert, die o tödlich verlief, o lebensbedrohlich war, o als intrakranielle Blutung auftrat, o andere größere Blutungen, die nicht zu den tödlichen, lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen zählten, o als gastrointestinale Blutung auftrat. • Mortalität: Gesamtmortalität wurde definiert als alle Todesfälle, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten, unabhängig davon, aufgrund welcher Ursache der Tod eintrat. Für den Endpunkt erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse, der Kaplan-Meier-Kurve, sowie der dichotomen Analyse.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENGAGE AF-TIMI 48	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt, und das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutungen oder Gesamtmortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutungen oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	1.323 (7,3)	7.036	1.462 (8,1)	0,89 [0,83; 0,96] p = 0,003

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität (kombinierter Endpunkt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48	7.035	1.323 (18,8)	7.036	1.462 (20,8)	0,91 [0,85; 0,97] p = 0,003	0,88 [0,81; 0,96] p = 0,003	-1,97 [-3,29 ; -0,66] p = 0,003

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Insgesamt trat bei 18,8 % (1.323/7.035) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 20,8 % (1.462/7.036) der Patienten in der Warfarin-Gruppe ein Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutungen oder der Todesfall ein (Tabelle 4-171). Die im Rahmen der *Time-to-Event*-Analyse für den Endpunkt ermittelten Ereignisraten betrugen 7,3 %/Jahr unter der Behandlung mit Edoxaban versus 8,1 %/Jahr mit Warfarin. Das Risiko für das Eintreten eines Schlaganfalls, systemischen embolischen Ereignisses, einer größeren Blutung oder des Todes war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,89, 95 %-KI [0,83; 0,96], p = 0,003; Tabelle 4-170). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (p = 0,003, p = 0,003, p = 0,003; Tabelle 4-171).

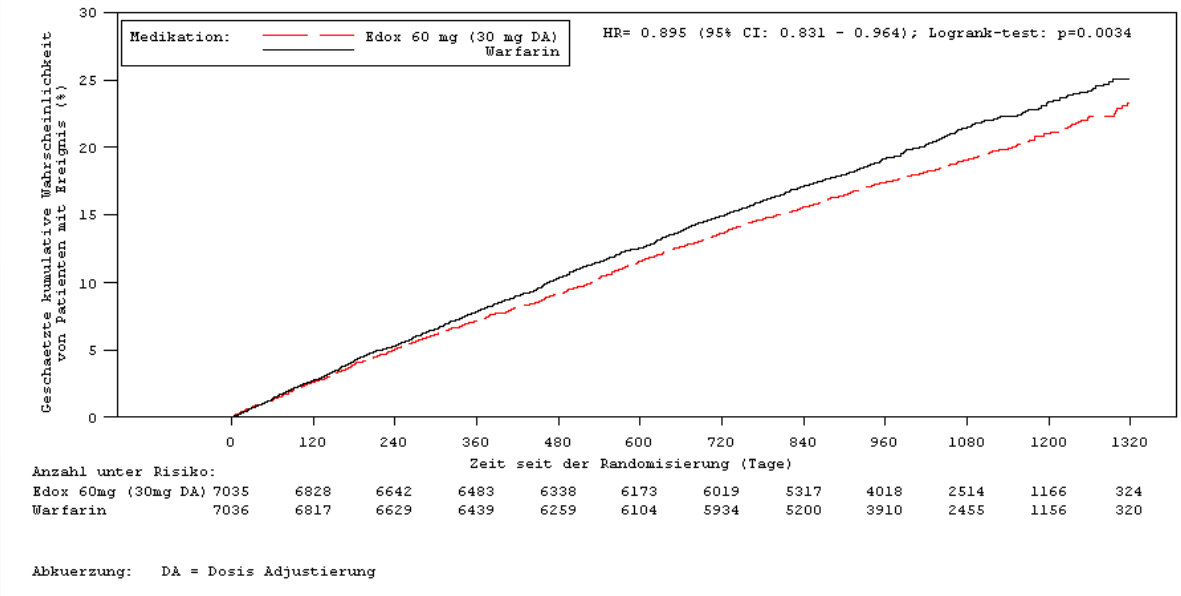


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Alle Mortalitäts-, Morbiditäts– und Sicherheitsendpunkte wurden a posteriori anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die Subgruppen Alter (< 75, ≥ 75 Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest), *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3), *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3), Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) und Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min).

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wird im Detail in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert.

A priori waren weitere Effektmodifikatoren hinsichtlich ihres Einflusses auf verschiedene Endpunkte untersucht worden. Sie sind vollständig in Abschnitt 4.2.5.5 aufgelistet und werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 präsentiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.2.1 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden in einem ersten Schritt für alle Subgruppen Tests auf Interaktionen durchgeführt. Angaben zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als „Beleg“ auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von ≤ 0,05 vorlag, und als „Hinweis“ auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert zwischen > 0,05–≤ 0,2 vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

Die Angaben, welche Subgruppen a priori und welche Subgruppen a posteriori definiert wurden, befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Auf die Subgruppenergebnisse soll im Folgenden näher eingegangen werden. In der Tabelle (Tabelle 4-172) findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die Interaktionen vorlagen, werden in den nachfolgenden Tabellen einzeln dargestellt.

In Anlehnung an die im *Statistical Analysis Plan* (SAP) definierte Regel wurden das *Hazard Ratio*, das relative Risiko, das *Odds Ratio*, die ARR sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle und p−Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer Gruppe < 5 betrug. Folglich waren für diese Ereignisse keine Interaktions-p-Werte berechenbar (n. b.) und sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend gekennzeichnet.

Tabelle 4-172: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
Mortalität							
Gesamtmortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,35	0,88	0,97	0,39	0,20 (0,2019)	**0,01**[b]	0,84
Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,32 OR: 0,29 ARR: **0,15**[a]	RR: 0,97 OR: 0,95 ARR: 0,83	RR: 0,91 OR: 0,93 ARR: 0,92	RR: 0,32 OR: 0,30 ARR: 0,22	RR: 0,24 OR: 0,22 ARR: **0,16**[a]	RR: **0,01**[b] OR: **0,008**[b] ARR: **0,003**[b]	RR: 0,78 OR: 0,73 ARR: 0,52
Kardiovaskuläre Mortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,49	0,97	0,76	0,90	**0,18**[a]	**0,007**[b]	0,89
Kardiovaskuläre Mortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,47 OR: 0,44 ARR: 0,21	RR: 0,97 OR: 0,98 ARR: 0,83	RR: 0,85 OR: 0,83 ARR: 0,58	RR: 0,85 OR: 0,82 ARR: 0,61	RR**:** 0,21 OR: **0,20**[a] (**0,1978**) ARR:**0,11**[a]	RR: **0,007**[b] OR: **0,006**[b] ARR: **0,001**[b]	RR: 0,84 OR: 0,79 ARR: 0,47

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
Morbidität und kombinierte Endpunkte							
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,60	0,84	0,61	0,98	0,99	n. b.	0,52
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) (dichotome Analyse)	RR: 0,56 OR: 0,55 ARR: 0,42	RR: 0,88 OR: 0,88 ARR: 0,98	RR: 0,64 OR: 0,64 ARR: 0,55	RR: 0,97 OR: 0,96 ARR: 0,77	RR: 0,91 OR: 0,92 ARR: 0,95	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,49 OR: 0,47 ARR: 0,30
Schlaganfall (ischämisch) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,26	0,44	0,76	0,69	0,81	n. b.	0,25
Schlaganfall (ischämisch) (dichotome Analyse)	RR: 0,24 OR: 0,24 ARR: 0,25	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,48	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,72	RR: 0,74 OR: 0,74 ARR: 0,74	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,72	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,23 OR: 0,23 ARR: 0,25
Schlaganfall (hämorrhagisch) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,71	**0,04**[b]	0,43	0,83	n. b.	n. b.	0,80
Schlaganfall (hämorrhagisch) (dichotome Analyse)	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,97	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,08**[a]	RR: 0,45 OR: 0,44 ARR: **0,14**[a]	RR: 0,83 OR: 0,82 ARR: 0,31	RR: 0,75 OR: 0,76 ARR: 0,71	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,82 OR: 0,82 ARR: 0,98
Schlaganfall (zur Behinderung führend) (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,12**[a]	0,61	0,55	0,96	0,91	n. b.	**0,01**[b]

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***$CHADS_2$* Score (≤ 3, > 3)**
Schlaganfall (zur Behinderung führend) (dichotome Analyse)	RR: **0,11**[a] OR: **0,11**[a] ARR: **0,11**[a]	RR: 0,60 OR: 0,60 ARR: 0,56	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,58	RR: 0,99 OR: 0,99 ARR: 0,96	RR: 0,86 OR: 0,86 ARR: 0,90	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: **0,008**[b] OR: **0,008**[b] ARR: **0,009**[b]
Systemisches embolisches Ereignis (*Time-to-Event*-Analyse)	0,94	0,45	0,33	n. b.	0,63	n. b.	0,66
Systemisches embolisches Ereignis (dichotome Analyse)	RR: 0,95 OR: 0,95 ARR: 0,57	RR: 0,45 OR: 0,44 ARR: 0,32	RR: 0,34 OR: 0,34 ARR: 0,31	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,60 OR: 0,61 ARR: 0,98	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,66 OR: 0,67 ARR: 0,93
Myokardinfarkt (*Time-to-Event*-Analyse)	0,34	0,75	0,74	0,23	0,26	0,90	0,47
Myokardinfarkt (dichotome Analyse)	RR: 0,34 OR: 0,34 ARR: 0,43	RR: 0,79 OR: 0,79 ARR: 0,75	RR: 0,75 OR: 0,75 ARR: 0,72	RR: 0,22 OR: 0,22 ARR: **0,20**[a] (**0,1999**)	RR: 0,23 OR: 0,23 ARR: 0,23	RR: 0,89 OR: 0,89 ARR: 0,90	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,39

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
TIA (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,05**[a] (**0,0547**)	0,91	0,91	0,54	0,52	0,28	0,37
TIA (dichotome Analyse)	RR: **0,06**[a] OR: **0,06**[a] ARR: **0,05**[b] (**0,0456**)	RR: 0,94 OR: 0,94 ARR: 0,95	RR: 0,88 OR: 0,88 ARR: 0,87	RR: 0,55 OR: 0,55 ARR: 0,50	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,47	RR: 0,26 OR: 0,26 ARR: 0,26	RR: 0,39 OR: 0,39 ARR: 0,30
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (*Time-to-Event*-Analyse)	0,59	0,97	0,51	0,76	0,99	n. b.	0,57
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (dichotome Analyse)	RR: 0,55 OR: 0,54 ARR: 0,38	RR: 0,99 OR: 0,99 ARR: 0,88	RR: 0,54 OR: 0,54 ARR: 0,45	RR: 0,70 OR: 0,69 ARR: 0,50	RR: 0,89 OR: 0,90 ARR: 0,92	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,54 OR: 0,53 ARR: 0,31
Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,37	0,97	0,80	0,58	**0,14**[a]	**0,0006**[b]	0,71
Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,30 OR: 0,25 ARR: **0,11**[a]	RR: 0,88 OR: 0,89 ARR: 0,99	RR: 0,88 OR: 0,85 ARR: 0,68	RR: 0,46 OR: 0,42 ARR: 0,28	RR: **0,16**[a] OR: **0,14**[a] ARR: **0,09**[a]	RR: **0,0007**[b] OR: **0,0005**[b] ARR: **0,0001**[b]	RR: 0,65 OR: 0,58 ARR: 0,35
Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,43	0,95	0,66	0,94	**0,19**[a]	< **0,0001**[b]	0,76

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,36 OR: 0,33 ARR: **0,15**[a]	RR: 0,88 OR: 0,89 ARR: 0,99	RR: 0,72 OR: 0,68 ARR: 0,47	RR: 0,99 OR: 0,93 ARR: 0,68	RR: 0,22 OR: **0,20**[a] (**0,1983**) ARR: **0,11**[a]	RR: < **0,0001**[b] OR: < **0,0001**[b] ARR: < **0,0001**[b]	RR: 0,71 OR: 0,64 ARR: 0,34
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,74	0,99	0,86	0,71	0,33	**0,0002**[b]	0,50
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) (dichotome Analyse)	RR: 0,66 OR: 0,60 ARR: 0,34	RR: 0,94 OR: 0,95 ARR: 0,96	RR: 0,92 OR: 0,89 ARR: 0,67	RR: 0,64 OR: 0,59 ARR: 0,40	RR: 0,40 OR: 0,37 ARR: 0,25	RR: **0,0002**[b] OR: **0,0002**[b] ARR: < **0,0001**[b]	RR: 0,48 OR: 0,42 ARR: 0,21
Sicherheit							
Größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,84	0,46	0,79	0,96	**0,19**[a]	0,29	0,47
Größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,82 OR: 0,74 ARR: 0,23	RR: 0,38 OR: 0,39 ARR: 0,52	RR: 0,76 OR: 0,79 ARR: 0,86	RR: 0,96 OR: 0,94 ARR: 0,37	RR: 0,23 OR: 0,23 ARR: **0,18**[a]	RR: 0,28 OR: 0,28 ARR: 0,29	RR: 0,40 OR: 0,37 ARR: **0,18**[a]
Intrakranielle größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,26	**0,08**[a]	0,86	**0,14**[a]	0,58	n. b.	0,60

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***$CHADS_2$* Score (≤ 3, > 3)**
Intrakranielle größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,25 OR: 0,24 ARR: **0,03**[b]	RR: **0,07**[a] OR: **0,07**[a] ARR: 0,22	RR: 0,88 OR: 0,87 ARR: 0,26	RR: **0,13**[a] OR: **0,12**[a] ARR: **0,007**[b]	RR: 0,53 OR: 0,55 ARR: 0,88	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: 0,58 OR: 0,57 ARR: **0,15**[a]
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,82	0,91	0,54	0,61	**0,17**[a]	**0,04**[b]	0,56
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) (dichotome Analyse)	RR: 0,82 OR: 0,85 ARR: 0,76	RR: 0,98 OR: 0,99 ARR: 0,93	RR: 0,52 OR: 0,53 ARR: 0,67	RR: 0,60 OR: 0,64 ARR: 0,96	RR: **0,19**[a] OR**: 0,19**[a] ARR: **0,19**[a]	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,04**[b]	RR: 0,50 OR: 0,48 ARR: 0,37
Größere nicht gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,79	**0,19**[a]	0,59	0,49	0,79	0,63	0,66
Größere nicht gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,80 OR: 0,73 ARR: **0,07**[a]	RR: **0,16**[a] OR: **0,16**[a] ARR: 0,32	RR: 0,63 OR: 0,61 ARR: 0,41	RR: 0,52 OR: 0,45 ARR: **0,04**[b]	RR: 0,70 OR: 0,72 ARR: 0,91	RR: 0,65 OR: 0,64 ARR: **0,19**[a]	RR: 0,62 OR: 0,58 ARR: 0,22
Gastrointestinale größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,90	0,46	0,34	0,60	**0,03**[b]	**0,04**[b]	0,55
Gastrointestinale größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,89 OR: 0,90 ARR: 0,76	RR: 0,51 OR: 0,51 ARR: 0,59	RR: 0,34 OR: 0,33 ARR: **0,19**[a]	RR: 0,61 OR: 0,59 ARR: 0,33	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,03**[b]	RR: **0,04**[b] OR: **0,04**[b] ARR: **0,02**[b]	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,70

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***$CHADS_2$* Score (≤ 3, > 3)**
Klinisch relevante nicht größere Blutung (sekundärer Sicherheitsparameter) (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,11**[a]	**0,001**[b]	0,21	0,30	**0,01**[b]	**0,08**[a]	0,45
Klinisch relevante nicht größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: **0,15**[a] OR: **0,11**[a] ARR: **0,05**[b] (**0,0473**)	RR: **0,001**[b] OR: **0,001**[b] ARR: **0,002**[b]	RR: 0,24 OR: **0,18**[a] ARR: **0,05**[a] (**0,0518**)	RR: 0,47 OR: 0,33 ARR: **0,16**[a]	RR: **0,01**[b] OR: **0,01**[b] ARR: **0,01**[b]	RR: **0,14**[a] OR: **0,12**[a] ARR: **0,07**[a]	RR: 0,34 OR: 0,33 ARR: 0,29
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,76	**0,001**[b]	**0,12**[a]	0,24	**0,007**[b]	**0,17**[a]	0,38
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,92 OR: 0,72 ARR: 0,21	RR: **0,001**[b] OR: **0,001**[b] ARR: **0,002**[b]	RR: **016**[a] OR: **0,10**[a] ARR: **0,006**[b]	RR: 0,45 OR: 0,26 ARR: **0,05**[b] (**0,0459**)	RR: **0,01**[b] OR: **0,009**[b] ARR: **0,008**[b]	RR: 0,28 OR: 0,22 ARR: **0,07**[a]	RR: 0,31 OR: 0,30 ARR: 0,27
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,003**[b]	0,98	0,69	**0,05**[b] (**0,0452**)	0,67	0,28	**0,15**[a]

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: **0,002**[b] OR: **0,003**[b] ARR: **0,03**[b]	RR: 0,98 OR: 0,97 ARR: 0,58	RR: 0,67 OR: 0,72 ARR: 0,22	RR: **0,04**[b] OR: **0,05**[a] (**0,0529**) ARR: 0,53	RR: 0,71 OR: 0,71 ARR: 0,84	RR: 0,29 OR: 0,29 ARR: 0,24	RR: **0,13**[a] OR: **0,13**[a] ARR: 0,38
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung (sekundärer Sicherheitsparameter) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,31	**0,002**[b]	0,35	0,60	**0,02**[b]	**0,03**[b]	0,53
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung (sekundärer Sicherheitsparameter) (dichotome Analyse)	RR: 0,35 OR: 0,22 ARR: **0,08**[a]	RR: **0,001**[b] OR: **0,001**[b] ARR: **0,002**[b]	RR: 0,38 OR: 0,25 ARR: **0,08**[a]	RR: 0,82 OR: 0,48 ARR: 0,24	RR: **0,03**[b] OR: **0,02**[b] ARR: **0,02**[b]	RR: **0,05**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,02**[b]	RR: 0,36 OR: 0,31 ARR: 0,25
Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: 0,39 OR: 0,47 ARR: 0,40	RR: 0,32 OR: 0,33 ARR: 0,32	RR: 0,77 OR: 0,87 ARR: 0,78	RR: 0,59 OR: 0,72 ARR: 0,61	RR: **0,06**[a] OR: **0,06**[a] ARR: **0,06**[a]	RR: 0,24 OR: 0,28 ARR: 0,25	RR: 0,88 OR: 0,90 ARR: 0,88
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: 0,61 OR: 0,44 ARR: 0,40	RR: **0,005**[b] OR: **0,005**[b] ARR: **0,005**[b]	RR: 0,25 OR: 0,25 ARR: 0,26	RR: 0,86 OR: 0,72 ARR: 0,70	RR: **0,0007**[b] OR: **0,0006**[b] ARR: **0,0006**[b]	RR: 0,34 OR: 0,24 ARR: 0,23	RR: 0,63 OR: 0,53 ARR: 0,51
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: **0,16**[a] OR: **0,16**[a] ARR: 0,22	RR: 0,45 OR: 0,44 ARR: 0,43	RR: **0,13**[a] OR: **0,14**[a] ARR: **0,14**[a]	RR: 0,63 OR: 0,63 ARR: 0,68	RR: 0,77 OR: 0,78 ARR: 0,83	RR: **0,09**[a] OR: **0,10**[a] ARR: **0,13**[a]	RR: 0,69 OR: 0,68 ARR: 0,65

Endpunkte	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	***HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3)**	**Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)**	**Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min)**	***CHADS*$_2$ Score (≤ 3, > 3)**
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse)	RR**: 0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,08**[a]	RR: 0,96 OR: 0,96 ARR: 0,96	RR**:** 0,20 (0,2015) OR: 0,20 (0,2015) ARR: 0,20 (0,2018)	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,03**[b]	RR: 0,96 OR: 0,96 ARR: 0,96	RR: **0,01**[b] OR: **0,01**[b] ARR: **0,02**[b]	RR: 0,79 OR: 0,79 ARR: 0,81
Net Clinical Outcome							
Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,55	0,99	0,68	0,68	**0,07**[a]	**0,17**[a]	0,44
Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,50 OR: 0,39 ARR: **0,16**[a]	RR: 0,84 OR: 0,87 ARR: 0,96	RR: 0,69 OR: 0,64 ARR: 0,46	RR: 0,56 OR: 0,44 ARR: 0,26	RR: **0,09**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,05**[a] (**0,0505**)	RR: 0,21 OR: **0,15**[a] ARR**: 0,05**[b] (**0,0474**)	RR: 0,36 OR: 0,28 ARR: **0,15**[a]

a: Hinweis

b: Beleg

n. b. = nicht berechenbar

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt „Gesamtmortalität“ –– a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	251 (6,9)	1.363	301 (8,6)	0,81 [0,68; 0,96] p = 0,01
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	306 (3,7)	3.061	351 (4,2)	0,88 [0,75; 1,02] p = 0,09
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	176 (2,9)	2.193	167 (2,7)	1,07 [0,87; 1,33] p = 0,51
> 130 ml/min	462	40 (3,1)	419	20 (1,7)	1,84 [1,08; 3,15] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	362 (8,7)	4.216	377 (8,9)	0,97 [0,84; 1,11] p = 0,63	0,96 [0,83; 1,12] p = 0,63	-0,30 [-1,51; 0,92] p = 0,63
≥ 75 Jahre	2.848	411 (14,4)	2.820	462 (16,4)	0,88 [0,78; 1,00][b] p = 0,04	0,86 [0,75; 1,00][c] p = 0,04	-1,95 [-3,83; -0,07] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,32	p = 0,29	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt RR = 0,88 (95 -KI [0,779; 0,995]), p = 0,0420.
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt OR = 0,86 (95 -KI [0,745; 0,995]), p = 0,0420.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	684	106 (15,5)	701	134 (19,1)	0,81 [0,64; 1,02] p = 0,08	0,78 [0,59; 1,03] p = 0,08	-3,62 [-7,60; 0,36] p = 0,08
> 60 kg	6.351	667 (10,5)	6.335	705 (11,1)	0,94 [0,85; 1,04] p = 0,26	0,94 [0,84; 1,05] p = 0,26	-0,63 [-1,71; 0,45] p = 0,26
Interaktionstest					p = 0,24	p = 0,22	p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	251 (18,2)	1.363	301 (22,1)	0,82 [0,71; 0,96] p = 0,01	0,79 [0,65; 0,95] p = 0,01	-3,88 [-6,88; -0,88] p = 0,01
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	306 (10,1)	3.061	351 (11,5)	0,88 [0,77; 1,02] p = 0,10	0,87 [0,74; 1,03] p = 0,10	-1,32 [-2,89; 0,24] p = 0,10
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	176 (8,1)	2.193	167 (7,6)	1,06 [0,87; 1,30] p = 0,56	1,07 [0,86; 1,33] p = 0,56	0,47 [-1,13; 2,06] p = 0,56
> 130 ml/min	462	40 (8,7)	419	20 (4,8)	1,81 [1,08; 3,05] p = 0,03	1,89 [1,09; 3,29] p = 0,02	3,88 [0,61; 7,16] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,008	p = 0,003

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	684	71 (4,0)	701	99 (5,5)	0,72 [0,53; 0,98] p = 0,04
> 60 kg	6.351	459 (2,6)	6.335	512 (2,9)	0,89 [0,79; 1,01] p = 0,08
Interaktionstest					p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	182 (5,0)	1.363	218 (6,2)	0,81 [0,67; 0,99] p = 0,04
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	193 (2,3)	3.061	259 (3,1)	0,75 [0,62; 0,90] p = 0,002
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	126 (2,1)	2.193	121 (2,0)	1,06 [0,83; 1,36] p = 0,65
> 130 ml/min	462	29 (2,2)	419	13 (1,1)	2,05 [1,07; 3,94] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,007

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	684	71 (10,4)	701	99 (14,1)	0,73 [0,55; 0,98] p = 0,04	0,70 [0,51; 0,98] p = 0,03	-3,74 [-7,19; -0,30] p = 0,03
> 60 kg	6.351	459 (7,2)	6.335	512 (8,1)	0,89 [0,79; 1,01] p = 0,07	0,89 [0,78; 1,01] p = 0,07	-0,85 [-1,78; 0,07] p = 0,07
Interaktionstest					p = 0,21	p = 0,20	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	182 (13,2)	1.363	218 (16,0)	0,83 [0,69; 0,99] p = 0,04	0,80 [0,65; 0,99] p = 0,04	-2,80 [-5,44; -0,16] p = 0,04
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	193 (6,4)	3.061	259 (8,5)	0,76 [0,63; 0,91] p = 0,002	0,74 [0,61; 0,90] p = 0,002	-2,06 [-3,38; -0,75] p = 0,002
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	126 (5,8)	2.193	121 (5,5)	1,05 [0,82; 1,34] p = 0,70	1,05 [0,81; 1,36] p = 0,70	0,27 [-1,10; 1,64] p = 0,70
> 130 ml/min	462	29 (6,3)	419	13 (3,1)	2,02 [1,07; 3,84] p = 0,03	2,09 [1,07; 4,08] p = 0,03	3,17 [0,41; 5,94] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,007	p = 0,006	p = 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (hämorrhagisch)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.669	11 (0,2)	2.641	36 (0,5)	0,30 [0,15; 0,59] p = 0,0005
männlich	4.366	38 (0,3)	4.395	54 (0,5)	0,70 [0,46; 1,06] p = 0,09
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (hämorrhagisch)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.669	11 (0,4)	2.641	36 (1,4)	0,30 [0,15; 0,59] p < 0,0001	0,30 [0,15; 0,59] p < 0,0001	-0,95 [-1,46; -0,45] p < 0,0001
männlich	4.366	38 (0,9)	4.395	54 (1,2)	0,71 [0,47; 1,07] p = 0,10	0,71 [0,47; 1,07] p = 0,10	-0,36 [-0,79; 0,07] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (hämorrhagisch)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.431	14 (0,6)	2.484	21 (0,9)	0,68 [0,35; 1,34] p = 0,26	0,68 [0,35; 1,34] p = 0,26	-0,27 [-0,74; 0,20] p = 0,26
Rest	4.604	35 (0,8)	4.552	69 (1,5)	0,50 [0,34; 0,75] p = 0,001	0,50 [0,33; 0,75] p = 0,001	-0,76 [-1,19; -0,32] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,45	p = 0,44	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
< 75 Jahre	4.187	38 (0,3)	4.216	32 (0,3)	1,18 [0,74; 1,89] p = 0,48
≥ 75 Jahre	2.848	16 (0,2)	2.820	25 (0,3)	0,63 [0,34; 1,18] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.422	41 (0,3)	5.445	30 (0,2)	1,36 [0,85; 2,18] p = 0,20
CHADS$_2$-Score > 3	1.613	13 (0,3)	1.591	27 (0,7)	0,47 [0,24; 0,91] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	38 (0,9)	4.216	32 (0,8)	1,20 [0,75; 1,91] p = 0,45	1,20 [0,75; 1,92] p = 0,45	0,15 [-0,24; 0,54] p = 0,45
≥ 75 Jahre	2.848	16 (0,6)	2.820	25 (0,9)	0,63 [0,34; 1,18] p = 0,15	0,63 [0,34; 1,19] p = 0,15	-0,32 [-0,77; 0,12] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,11	p = 0,11	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall (zur Behinderung führend)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.422	41 (0,8)	5.445	30 (0,6)	1,37 [0,86; 2,20] p = 0,19	1,38 [0,86; 2,21] p = 0,19	0,21 [-0,10; 0,51] p = 0,18
CHADS$_2$-Score > 3	1.613	13 (0,8)	1.591	27 (1,7)	0,47 [0,25; 0,92] p = 0,03	0,47 [0,24; 0,92] p = 0,03	-0,89 [-1,66; -0,12] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,008	p = 0,008	p = 0,009

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.6 Endpunkt „Myokardinfarkt“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Myokardinfarkt							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score < 3	5.956	106 (1,8)	5.931	103 (1,7)	1,02 [0,78; 1,34] p = 0,86	1,03 [0,78; 1,35] p = 0,86	0,04 [-0,43; 0,52] p = 0,86
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.079	27 (2,5)	1.105	38 (3,4)	0,73 [0,45; 1,18] p = 0,20	0,72 [0,44; 1,19] p = 0,20	-0,94 [-2,36; 0,49] p = 0,20
Interaktionstest					p = 0,22	p = 0,22	p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.7 Endpunkt „TIA“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
TIA					
ENGAGE AF-TIMI 48					
Alter < 75	4.187	49 (0,4)	4.216	57 (0,5)	0,86 [0,59; 1,26] p = 0,43
Alter ≥ 75	2.848	57 (0,8)	2.820	38 (0,5)	1,49 [0,99; 2,24] p = 0,06
Interaktionstest					p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „TIA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
TIA							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	49 (1,2)	4.216	57 (1,4)	0,87 [0,59; 1,27] p = 0,46	0,86 [0,59; 1,27] p = 0,46	-0,18 [-0,66; 0,30] p = 0,46
≥ 75 Jahre	2.848	57 (2,0)	2.820	38 (1,4)	1,49 [0,99; 2,23] p = 0,06	1,50 [0,99; 2,26] p = 0,06	0,65 [-0,01; 1,32] p = 0,06
Interaktionstest					p = 0,06	p = 0,06	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.8 Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	684	125 (7,2)	701	162 (9,4)	0,77 [0,61; 0,97] p = 0,03
> 60 kg	6.351	824 (4,8)	6.335	884 (5,2)	0,92 [0,84; 1,02] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	298 (8,5)	1.363	343 (10,1)	0,84 [0,72; 0,98] p = 0,03
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	376 (4,6)	3.061	471 (5,8)	0,79 [0,69; 0,91] p = 0,0007
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	126 (2,1)	2.193	121 (2,0)	1,12 [0,93; 1,35] p = 0,25
> 130 ml/min	462	29 (2,2)	419	13 (1,1)	1,85 [1,12; 3,04] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,0006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	461 (11,0)	4.216	490 (11,6)	0,95 [0,84; 1,07] p = 0,38	0,94 [0,82; 1,08] p = 0,38	-0,61 [-1,97; 0,74] p = 0,38
≥ 75 Jahre	2.848	488 (17,1)	2.820	556 (19,7)	0,87 [0,78; 0,97] p = 0,01	0,84 [0,74; 0,96] p = 0,01	-2,58 [-4,60; -0,56] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,30	p = 0,25	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	684	125 (18,3)	701	162 (23,1)	0,79 [0,64; 0,97] p = 0,03	0,74 [0,57; 0,97] p = 0,03	-4,83 [-9,09; -0,58] p = 0,03
> 60 kg	6.351	824 (13,0)	6.335	884 (14,0)	0,93 [0,85; 1,02] p = 0,11	0,92 [0,83; 1,02] p = 0,11	-0,98 [-2,17; 0,21] p = 0,11
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,14	p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	298 (21,6)	1.363	343 (25,2)	0,86 [0,75; 0,98] p = 0,03	0,82 [0,69; 0,98] p = 0,03	-3,56 [-6,72; -0,39] p = 0,03
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	376 (12,5)	3.061	471 (15,4)	0,81 [0,71; 0,92] p = 0,001	0,78 [0,68; 0,91] p = 0,001	-2,92 [-4,66; -1,19] p = 0,001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	229 (10,5)	2.193	209 (9,5)	1,10 [0,92; 1,32] p = 0,28	1,12 [0,92; 1,36] p = 0,28	0,99 [-0,79; 2,77] p = 0,28
> 130 ml/min	462	46 (10,0)	419	23 (5,5)	1,81 [1,12 ; 2,94] p = 0,02	1,90 [1,13; 3,20] p = 0,02	4,47 [0,97; 7,96] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,0007	p = 0,0005	p = 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.9 Endpunkt „Schlaganfall, systemisch-embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	684	96 (5,5)	701	129 (7,5)	0,74 [0,57; 0,97] p = 0,03
> 60 kg	6.351	632 (3,7)	6.335	702 (4,1)	0,89 [0,80; 0,99] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	236 (6,7)	1.363	266 (7,8)	0,86 [0,72; 1,02] p = 0,09
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	271 (3,3)	3.061	384 (4,7)	0,70 [0,60; 0,82] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	184 (3,1)	2.193	165 (2,7)	1,14 [0,92; 1,40] p = 0,23
> 130 ml/min	462	37 (2,9)	419	16 (1,4)	2,14 [1,19; 3,83] p = 0,01
Interaktionstest					p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	372 (8,9)	4.216	410 (9,7)	0,91 [0,80; 1,04] p = 0,19	0,91 [0,78; 1,05] p = 0,19	-0,84 [-2,08; 0,40] p = 0,19
≥ 75 Jahre	2.848	356 (12,5)	2.820	421 (14,9)	0,84 [0,73; 0,96] p = 0,008	0,81 [0,70; 0,95] p = 0,008	-2,43 [-4,22; -0,64] p = 0,008
Interaktionstest					p = 0,36	p = 0,33	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	684	96 (14,0)	701	129 (18,4)	0,76 [0,60; 0,97] p = 0,03	0,72 [0,54; 0,97] p = 0,03	-4,37 [-8,24; -0,49] p = 0,03
> 60 kg	6.351	632 (10,0)	6.335	702 (11,1)	0,90 [0,81; 0,99] p = 0,04	0,89 [0,79; 0,99] p = 0,04	-1,13 [-2,20; -0,06] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,22	p = 0,20	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	236 (17,1)	1.363	266 (19,5)	0,88 [0,75; 1,03] p = 0,10	0,85 [0,70; 1,03] p = 0,10	-2,40 [-5,30; 0,49] p = 0,10
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	271 (9,0)	3.061	384 (12,5)	0,72 [0,62; 0,83] p < 0,0001	0,69 [0,58; 0,81] p < 0,0001	-3,56 [-5,12; -2,01] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	184 (8,5)	2.193	165 (7,5)	1,12 [0,92; 1,37] p = 0,26	1,13 [0,91; 1,41] p = 0,26	0,93 [-0,68; 2,54] p = 0,26
> 130 ml/min	462	37 (8,0)	419	16 (3,8)	2,10 [1,18; 3,71] p = 0,01	2,19 [1,20; 4,00] p = 0,01	4,19 [1,11; 7,27] p = 0,008
Interaktionstest					p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.10 Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	260 (7,5)	1.363	289 (8,6)	0,87 [0,74; 1,03] p = 0,11
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	319 (4,0)	3.061	427 (5,3)	0,74 [0,64; 0,86] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	205 (3,5)	2.193	190 (3,2)	1,10 [0,90; 1,34] p = 0,35
> 130 ml/min	462	43 (3,4)	419	20 (1,7)	2,00 [1,18; 3,40] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,0002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	260 (18,9)	1.363	289 (21,2)	0,89 [0,77; 1,03] p = 0,13	0,86 [0,72; 1,04] p = 0,13	-2,35 [-5,34; 0,65] p = 0,12
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	319 (10,6)	3.061	427 (14,0)	0,76 [0,66; 0,87] p < 0,0001	0,73 [0,63; 0,85] p < 0,0001	-3,38 [-5,02; -1,73] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	205 (9,4)	2.193	190 (8,7)	1,09 [0,90; 1,31] p = 0,39	1,10 [0,89; 1,35] p = 0,39	0,75 [-0,95; 2,45] p = 0,39
> 130 ml/min	462	43 (9,3)	419	20 (4,8)	1,95 [1,17; 3,26] p = 0,01	2,05 [1,18; 3,54] p = 0,01	4,53 [1,19; 7,88] p = 0,008
Interaktionstest					p = 0,0002	p = 0,0002	p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.11 Endpunkt „Größere Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	53 (3,1)	698	81 (4,9)	0,65 [0,46; 0,91] p = 0,01
> 60 kg	6.331	493 (3,0)	6.314	593 (3,6)	0,82 [0,73; 0,93] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	53 (7,8)	698	81 (11,6)	0,67 [0,48; 0,93] p = 0,02	0,64 [0,45; 0,93] p = 0,02	-3,82 [-6,94; -0,71] p = 0,02
> 60 kg	6.331	493 (7,8)	6.314	593 (9,4)	0,83 [0,74; 0,93] p = 0,001	0,81 [0,72; 0,92] p = 0,001	-1,60 [-2,58; -0,63] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,23	p = 0,23	p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.406	395 (7,3)	5.427	476 (8,8)	0,83 [0,73; 0,95] p = 0,005	0,82 [0,71; 0,94] p = 0,005	-1,46 [-2,49; -0,44] p = 0,005
CHADS$_2$-Score > 3	1.606	151 (9,4)	1.585	198 (12,5)	0,75 [0,62; 0,92] p = 0,005	0,73 [0,58; 0,91] p = 0,005	-3,09 [-5,26; -0,93] p = 0,005
Interaktionstest					p = 0,40	p = 0,37	p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.12 Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.659	23 (0,3)	2.629	61 (0,9)	0,37 [0,23; 0,60] p < 0,0001
männlich	4.353	65 (0,6)	4.383	105 (0,9)	0,61 [0,45; 0,84] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
HAS-BLED-Score < 3	5.935	69 (0,4)	5.913	115 (0,7)	0,59 [0,44; 0,80] p = 0,0006
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	19 (0,7)	1.099	51 (1,8)	0,37 [0,22; 0,63] p = 0,0002
Interaktionstest					p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	47 (1,1)	4.207	77 (1,8)	0,62 [0,43; 0,88] p = 0,008	0,61 [0,42; 0,88] p = 0,008	-0,70 [-1,22; -0,19] p = 0,008
≥ 75 Jahre	2.838	41 (1,4)	2.805	89 (3,2)	0,46 [0,32; 0,66] p < 0,0001	0,45 [0,31; 0,65] p < 0,0001	-1,73 [-2,51; -0,95] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,25	p = 0,24	p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety* -Population.

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	23 (0,9)	2.629	61 (2,3)	0,37 [0,23; 0,60] p < 0,0001	0,37 [0,23; 0,60] p < 0,0001	-1,46 [-2,13; -0,78] p < 0,0001
männlich	4.353	65 (1,5)	4.383	105 (2,4)	0,62 [0,46; 0,85] p = 0,003	0,62 [0,45; 0,84] p = 0,002	-0,90 [-1,48; -0,32] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,07	p = 0,22

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety* -Population.

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score <3	5.935	69 (1,2)	5.913	115 (1,9)	0,60 [0,44; 0,80] p = 0,001	0,59 [0,44; 0,80] p = 0,001	-0,78 [-1,23; -0,34] p = 0,001
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	19 (1,8)	1.099	51 (4,6)	0,38 [0,23; 0,64] p < 0,0001	0,37 [0,22; 0,63] p < 0,0001	-2,88 [-4,35; -1,41] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,13	p = 0,12	p = 0,007

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.406	62 (1,2)	5.427	112 (2,1)	0,56 [0,41; 0,76] p < 0,0001	0,55 [0,40; 0,75] p < 0,0001	-0,92 [-1,39; -0,44] p < 0,0001
CHADS$_2$-Score > 3	1.606	26 (1,6)	1.585	54 (3,4)	0,48 [0,30; 0,76] p = 0,002	0,47 [0,29; 0,75] p = 0,002	-1,79 [-2,87; -0,70] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,58	p = 0,57	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.13 Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	40 (2,4)	698	59 (3,5)	0,67 [0,45; 1,01] p = 0,06
> 60 kg	6.331	424 (2,5)	6.314	464 (2,8)	0,91 [0,80; 1,04] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.372	111 (3,3)	1.356	143 (4,4)	0,75 [0,59; 0,96] p = 0,02
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	235 (3,0)	3.048	221 (2,8)	1,07 [0,89; 1,29] p = 0,44
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	102 (1,7)	2.190	136 (2,3)	0,76 [0,58; 0,98] p = 0,03
> 130 ml/min	462	16 (1,3)	418	23 (2,0)	0,63 [0,33; 1,19] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety* -Population.

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	40 (5,9)	698	59 (8,5)	0,69 [0,47; 1,02] p = 0,07	0,68 [0,45; 1,03] p = 0,07	-2,58 [-5,30; 0,14] p = 0,06
> 60 kg	6.331	424 (6,7)	6.314	464 (7,4)	0,91 [0,80; 1,04] p = 0,15	0,90 [0,79; 1,04] p = 0,15	-0,65 [-1,54; 0,24] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,19	p = 0,19	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	111 (8,1)	1.356	143 (10,6)	0,77 [0,61; 0,97] p = 0,03	0,75 [0,58; 0,97] p = 0,03	-2,46 [-4,64; -0,28] p = 0,03
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	235 (7,8)	3.048	221 (7,3)	1,08 [0,90; 1,29] p = 0,41	1,08 [0,90; 1,31] p = 0,41	0,56 [-0,77; 1,89] p = 0,41
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	102 (4,7)	2.190	136 (6,2)	0,76 [0,59; 0,97] p = 0,03	0,74 [0,57; 0,97] p = 0,03	-1,51 [-2,86; -0,17] p = 0,03
> 130 ml/min	462	16 (3,5)	418	23 (5,5)	0,63 [0,34; 1,18] p = 0,15	0,62 [0,32; 1,18] p = 0,15	-2,04 [-4,79; 0,71] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.14 Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.659	89 (1,3)	2.629	161 (2,3)	0,54 [0,42; 0,70] p < 0,0001
männlich	4.353	190 (1,6)	4.383	280 (2,4)	0,67 [0,56; 0,81] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	131 (3,1)	4.207	205 (4,9)	0,64 [0,52; 0,80] p < 0,0001	0,63 [0,51; 0,79] p < 0,0001	-1,73 [-2,57; -0,90] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	2.838	148 (5,2)	2.805	236 (8,4)	0,62 [0,51; 0,76] p < 0,0001	0,60 [0,48; 0,74] p < 0,0001	-3,20 [-4,51; -1,89] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,80	p = 0,73	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	89 (3,4)	2.629	161 (6,1)	0,55 [0,42; 0,70] p < 0,0001	0,53 [0,41; 0,69] p < 0,0001	-2,78 [-3,92; -1,63] p < 0,0001
männlich	4.353	190 (4,4)	4.383	280 (6,4)	0,68 [0,57; 0,82] p < 0,0001	0,67 [0,55; 0,81] p < 0,0001	-2,02 [-2,97; -1,08] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,16	p = 0,32

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score <3	5.935	212 (3,6)	5.913	324 (5,5)	0,65 [0,55; 0,77] p < 0,0001	0,64 [0,54; 0,76] p < 0,0001	-1,91 [-2,66; -1,16] p < 0,0001
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	67 (6,2)	1.099	117 (10,7)	0,58 [0,44; 0,78] p < 0,0001	0,56 [0,41; 0,76] p < 0,0001	-4,43 [-6,75; -2,10] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,52	p = 0,45	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	73 (5,3)	1.356	122 (9,0)	0,59 [0,45; 0,78] p < 0,0001	0,57 [0,42; 0,77] p < 0,0001	-3,68 [-5,61; -1,75] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	130 (4,3)	3.048	206 (6,8)	0,64 [0,52; 0,79] p < 0,0001	0,62 [0,50; 0,78] p < 0,0001	-2,44 [-3,59; -1,29] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	69 (3,2)	2.190	98 (4,5)	0,71 [0,53; 0,96] p = 0,03	0,70 [0,51; 0,96] p = 0,03	-1,30 [-2,43; -0,16] p = 0,03
> 130 ml/min	462	7 (1,5)	418	15 (3,6)	0,42 [0,17; 1,03] p = 0,06	0,41 [0,17; 1,02] p = 0,06	-2,07 [-4,18; 0,03] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,65	p = 0,64	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.15 Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gastrointestinale größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	18 (1,0)	698	29 (1,7)	0,62 [0,34; 1,12] p = 0,11
> 60 kg	6.331	268 (1,6)	6.314	217 (1,3)	1,24 [1,03; 1,48] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gastrointestinale größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.372	65 (1,9)	1.356	67 (2,0)	0,95 [0,67; 1,33] p = 0,75
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	152 (1,9)	3.048	102 (1,3)	1,51 [1,18; 1,94] p = 0,001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	59 (1,0)	2.190	68 (1,1)	0,88 [0,62; 1,25] p = 0,48
> 130 ml/min	462	10 (0,8)	418	9 (0,8)	1,00 [0,41; 2,47] p = 0,99
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gastrointestinale größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	66 (2,7)	2.474	67 (2,7)	1,01 [0,72; 1,41] p = 0,97	1,01 [0,71; 1,42] p = 0,97	0,02 [-0,90; 0,93] p = 0,97
Rest	4.589	220 (4,8)	4.538	179 (3,9)	1,22 [1,00; 1,47] p = 0,05[b]	1,23 [1,00; 1,50] p = 0,05[c]	0,85 [0,01; 1,69] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,34	p = 0,33	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 1,22 [1,002; 1,474], p = 0,048
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 1,23 [1,002; 1,500], p = 0,047
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gastrointestinale größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	18 (2,6)	698	29 (4,2)	0,64 [0,36; 1,14] p = 0,13	0,63 [0,34; 1,14] p = 0,13	-1,51 [-3,42; 0,40] p = 0,12
> 60 kg	6.331	268 (4,2)	6.314	217 (3,4)	1,23 [1,03; 1,47] p = 0,02	1,24 [1,04; 1,49] p = 0,02	0,80 [0,13; 1,47] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Gastrointestinale größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Gastrointestinale größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	65 (4,7)	1.356	67 (4,9)	0,96 [0,69; 1,34] p = 0,81	0,96 [0,67; 1,36] p = 0,81	-0,20 [-1,81; 1,41] p = 0,81
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	152 (5,1)	3.048	102 (3,4)	1,51 [1,18; 1,93] p = 0,001	1,54 [1,19; 1,99] p = 0,001	1,71 [0,70; 2,72] p = 0,001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	59 (2,7)	2.190	68 (3,1)	0,88 [0,62; 1,23] p = 0,45	0,87 [0,61; 1,24] p = 0,45	-0,39 [-1,39; 0,61] p = 0,45
> 130 ml/min	462	10 (2,2)	418	9 (2,2)	1,01 [0,41; 2,45] p = 0,99	1,01 [0,41; 2,50] p = 0,99	0,01 [-1,91; 1,93] p = 0,99
Interaktionstest					p = 0,04	p = 0,04	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.16 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
< 75 Jahre	4.174	721 (7,0)	4.207	783 (7,6)	0,92 [0,83; 1,01] p = 0,09
≥ 75 Jahre	2.838	634 (9,8)	2.805	743 (12,1)	0,81 [0,73; 0,91] p = 0,0002
Interaktionstest					p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.659	453 (7,0)	2.629	584 (9,5)	0,74 [0,66; 0,84] p < 0,0001
männlich	4.353	902 (8,7)	4.383	942 (9,2)	0,95 [0,87; 1,04] p = 0,29
Interaktionstest					p = 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	121 (7,7)	698	178 (12,0)	0,66 [0,52; 0,83] p = 0,0003
> 60 kg	6.331	1.234 (8,1)	6.314	1.348 (9,0)	0,90 [0,83; 0,97] p = 0,007
Interaktionstest					p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-229: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.372	282 (9,1)	1.356	360 (12,6)	0,73 [0,62; 0,85] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	624 (8,7)	3.048	699 (9,9)	0,89 [0,80; 0,99] p = 0,03
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	376 (7,0)	2.190	397 (7,4)	0,95 [0,83; 1,10] p = 0,48
> 130 ml/min	462	73 (6,3)	418	70 (6,6)	0,95 [0,68; 1,32] p = 0,76
Interaktionstest					p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	721 (17,3)	4.207	783 (18,6)	0,93 [0,85; 1,02] p = 0,11	0,91 [0,82; 1,02] p = 0,11	-1,34 [-2,98; 0,30] p = 0,11
≥ 75 Jahre	2.838	634 (22,3)	2.805	743 (26,5)	0,84 [0,77; 0,93] p < 0,0001	0,80 [0,71; 0,90] p < 0,0001	-4,15 [-6,39; -1,91] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,15	p = 0,11	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-231: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	453 (17,0)	2.629	584 (22,2)	0,77 [0,69; 0,86] p < 0,0001	0,72 [0,63; 0,82] p < 0,0001	-5,18 [-7,31; -3,04] p < 0,0001
männlich	4.353	902 (20,7)	4.383	942 (21,5)	0,96 [0,89; 1,05] p = 0,38	0,95 [0,86; 1,06] p = 0,38	-0,77 [-2,48; 0,94] p = 0,38
Interaktionstest					p = 0,001	p = 0,001	p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	351 (14,5)	2.474	378 (15,3)	0,95 [0,83; 1,08] p = 0,44	0,94 [0,80; 1,10] p = 0,44	-0,79 [-2,79; 1,20] p = 0,44
Rest	4.589	1.004 (21,9)	4.538	1.148 (25,3)	0,86 [0,80; 0,93] p < 0,0001	0,83 [0,75; 0,91] p < 0,0001	-3,42 [-5,16; -1,68] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,24	p = 0,18	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-233: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score < 3	5.935	1.048 (17,7)	5.913	1.159 (19,6)	0,90 [0,84; 0,97] p = 0,007	0,88 [0,80; 0,97] p = 0,007	-1,94 [-3,35; -0,54] p = 0,007
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	307 (28,5)	1.099	367 (33,4)	0,85 [0,75; 0,97] p = 0,01	0,80 [0,66; 0,95] p = 0,01	-4,89 [-8,77; -1,01] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,47	p = 0,33	p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	121 (17,8)	698	178 (25,5)	0,70 [0,57; 0,86] p = 0,001	0,63 [0,49; 0,82] p = 0,001	-7,73 [-12,06; -3,41] p < 0,0001
> 60 kg	6.331	1.234 (19,5)	6.314	1.348 (21,4)	0,91 [0,85; 0,98] p = 0,01	0,89 [0,82; 0,97] p = 0,01	-1,86 [-3,26; -0,45] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,01	p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-235: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	282 (20,6)	1.356	360 (26,6)	0,77 [0,68; 0,89] p < 0,0001	0,72 [0,60; 0,86] p < 0,0001	-5,99 [-9,17; -2,82] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	624 (20,8)	3.048	699 (22,9)	0,90 [0,82; 1,00] p = 0,04[b]	0,88 [0,78; 0,99] p = 0,04	-2,18 [-4,26; -0,10] p = 0,04
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	376 (17,3)	2.190	397 (18,1)	0,96 [0,84; 1,09] p = 0,49	0,95 [0,81; 1,11] p = 0,48	-0,81 [-3,08; 1,46] p = 0,48
> 130 ml/min	462	73 (15,8)	418	70 (16,8)	0,94 [0,70; 1,27] p = 0,70	0,93 [0,65; 1,34] p = 0,70	-0,95 [-5,83; 3,94] p = 0,70
Interaktionstest					p = 0,14	p = 0,12	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,90 [0,822; 0,996], p = 0,0400
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.17 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-236: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.659	365 (5,5)	2.629	543 (8,7)	0,64 [0,56; 0,73] p < 0,0001
männlich	4.353	711 (6,6)	4.383	836 (8,0)	0,83 [0,75; 0,92] p = 0,0003
Interaktionstest					p = 0,001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	289 (4,7)	2.474	347 (5,6)	0,83 [0,71; 0,98] p = 0,02
Rest	4.589	787 (7,1)	4.538	1.032 (9,8)	0,72 [0,66; 0,79] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-238: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	92 (5,7)	698	161 (10,7)	0,54 [0,42; 0,70] p < 0,0001
> 60 kg	6.331	984 (6,3)	6.314	1.218 (8,0)	0,78 [0,72; 0,85] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,007

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.372	225 (7,0)	1.356	323 (11,1)	0,64 [0,54; 0,76] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	495 (6,7)	3.048	632 (8,8)	0,77 [0,68; 0,87] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	294 (5,3)	2.190	361 (6,6)	0,81 [0,69; 0,94] p = 0,006
> 130 ml/min	462	62 (5,2)	418	63 (5,9)	0,88 [0,62; 1,26] p = 0,49
Interaktionstest					p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-240: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	365 (13,7)	2.629	543 (20,7)	0,66 [0,59; 0,75] p < 0,0001	0,61 [0,53; 0,71] p < 0,0001	-6,93 [-8,95; -4,90] p < 0,0001
männlich	4.353	711 (16,3)	4.383	836 (19,1)	0,86 [0,78; 0,94] p = 0,001	0,83 [0,74; 0,93] p = 0,001	-2,74 [-4,34; -1,14] p = 0,001
Interaktionstest					p = 0,001	p = 0,001	p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	289 (11,9)	2.474	347 (14,0)	0,85 [0,74; 0,98] p = 0,03	0,83 [0,70; 0,98] p = 0,03	-2,10 [-3,98; -0,22] p = 0,03
Rest	4.589	787 (17,2)	4.538	1.032 (22,7)	0,75 [0,69; 0,82] p < 0,0001	0,70 [0,63; 0,78] p < 0,0001	-5,59 [-7,23; -3,96] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,10	p = 0,006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-242: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score < 3	5.935	836 (14,1)	5.913	1.050 (17,8)	0,79 [0,73; 0,86] p < 0,0001	0,76 [0,69; 0,84] p < 0,0001	-3,67 [-4,99; -2,36] p < 0,0001
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	240 (22,3)	1.099	329 (29,9)	0,74 [0,65; 0,86] p < 0,0001	0,67 [0,55; 0,81] p < 0,0001	-7,65 [-11,33; -3,98] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,45	p = 0,26	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-243: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	92 (13,5)	698	161 (23,1)	0,59 [0,46; 0,74] p < 0,0001	0,52 [0,39; 0,69] p < 0,0001	-9,56 [-13,60; -5,51] p < 0,0001
> 60 kg	6.331	984 (15,5)	6.314	1.218 (19,3)	0,81 [0,75; 0,87] p < 0,0001	0,77 [0,70; 0,84] p < 0,0001	-3,75 [-5,07; -2,43] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,009	p = 0,008

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-244: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	225 (16,4)	1.356	323 (23,8)	0,69 [0,59; 0,80] p < 0,0001	0,63 [0,52; 0,76] p < 0,0001	-7,42 [-10,42; -4,42] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	495 (16,5)	3.048	632 (20,7)	0,79 [0,71; 0,88] p < 0,0001	0,75 [0,66; 0,86] p < 0,0001	-4,27 [-6,23; -2,32] p < 0,0001
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	294 (13,5)	2.190	361 (16,5)	0,82 [0,71; 0,95] p = 0,007	0,79 [0,67; 0,94] p = 0,007	-2,94 [-5,06; -0,82] p = 0,006
> 130 ml/min	462	62 (13,4)	418	63 (15,1)	0,89 [0,64; 1,23] p = 0,48	0,87 [0,60; 1,28] p = 0,48	-1,65 [-6,28; 2,98] p = 0,48
Interaktionstest					p = 0,28	p = 0,22	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.18 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
< 75 Jahre	4.174	210 (1,9)	4.207	110 (1,0)	1,94 [1,54; 2,45] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	2.838	157 (2,2)	2.805	132 (1,8)	1,18 [0,94; 1,48] p = 0,17
Interaktionstest					p = 0,003

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-246: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
HAS-BLED-Score < 3	5.935	280 (1,8)	5.913	166 (1,1)	1,69 [1,40; 2,05] p < 0,0001
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	87 (3,2)	1.099	76 (2,8)	1,17 [0,86; 1,59] p = 0,33
Interaktionstest					p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.406	271 (1,9)	5.427	166 (1,1)	1,65 [1,36; 2,00] p < 0,0001
CHADS$_2$-Score > 3	1.606	96 (2,4)	1.585	76 (1,9)	1,27 [0,94; 1,71] p = 0,13
Interaktionstest					p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-248: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	210 (5,0)	4.207	110 (2,6)	1,92 [1,53; 2,41] p < 0,0001	1,97 [1,56; 2,50] p < 0,0001	2,42 [1,60; 3,24] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	2.838	157 (5,5)	2.805	132 (4,7)	1,18 [0,94; 1,47] p = 0,16	1,19 [0,94; 1,51] p = 0,16	0,83 [-0,32; 1,98] p = 0,16
Interaktionstest					p = 0,002	p = 0,003	p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3, ≥ 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score < 3	5.935	280 (4,7)	5.913	166 (2,8)	1,68 [1,39; 2,03] p < 0,0001	1,71 [1,41; 2,08] p < 0,0001	1,91 [1,23; 2,60] p < 0,0001
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	87 (8,1)	1.099	76 (6,9)	1,17 [0,87; 1,57] p = 0,30	1,18 [0,86; 1,63] p = 0,30	1,16 [-1,05; 3,38] p = 0,30
Interaktionstest					p = 0,04	p = 0,05	p = 0,53

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-250: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS*$_2$-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.406	271 (5,0)	5.427	166 (3,1)	1,64 [1,36; 1,98] p < 0,0001	1,67 [1,37; 2,04] p < 0,0001	1,95 [1,21; 2,70] p < 0,0001
CHADS$_2$-Score > 3	1.606	96 (6,0)	1.585	76 (4,8)	1,25 [0,93; 1,67] p = 0,14	1,26 [0,93; 1,72] p = 0,14	1,18 [-0,38; 2,75] p = 0,14
Interaktionstest					p = 0,13	p = 0,13	p = 0,38

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.19 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
weiblich	2.659	587 (9,4)	2.629	750 (12,7)	0,75 [0,67; 0,83] p < 0,0001
männlich	4.353	1.135 (11,4)	4.383	1.219 (12,3)	0,93 [0,85; 1,00] p = 0,06
Interaktionstest					p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-252: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	681	161 (10,7)	698	227 (15,9)	0,68 [0,56; 0,83] p = 0,0002
> 60 kg	6.331	1.561 (10,6)	6.314	1.742 (12,1)	0,88 [0,82; 0,94] p = 0,0002
Interaktionstest					p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.372	372 (12,5)	1.356	483 (17,7)	0,71 [0,62; 0,82] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	812 (11,8)	3.048	890 (13,0)	0,91 [0,83; 1,00] p = 0,05[c]
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	454 (8,6)	2.190	513 (9,8)	0,88 [0,78; 1,00] p = 0,06[d]
> 130 ml/min	462	84 (7,3)	418	83 (8,0)	0,92 [0,68; 1,25] p = 0,60
Interaktionstest					p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,91 [0,828; 1,002], p = 0,0544
d: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,88 [0,779; 1,003], p = 0,0552
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-254: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	895 (21,4)	4.207	1.007 (23,9)	0,90 [0,83; 0,97] p = 0,006	0,87 [0,78; 0,96] p = 0,006	-2,49 [-4,29; -0,70] p = 0,006
≥ 75 Jahre	2.838	827 (29,1)	2.805	962 (34,3)	0,85 [0,79; 0,92] p < 0,0001	0,79 [0,70; 0,88] p < 0,0001	-5,16 [-7,58; -2,73] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,35	p = 0,22	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	587 (22,1)	2.629	750 (28,5)	0,77 [0,71; 0,85] p < 0,0001	0,71 [0,63; 0,80] p < 0,0001	-6,45 [-8,79; -4,11] p < 0,0001
männlich	4.353	1.135 (26,1)	4.383	1.219 (27,8)	0,94 [0,88; 1,01] p = 0,07	0,92 [0,83; 1,01] p = 0,07	-1,74 [-3,60; 0,12] p = 0,07
Interaktionstest					p = 0,001	p = 0,001	p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-256: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	467 (19,3)	2.474	524 (21,2)	0,91 [0,81; 1,02] p = 0,10	0,89 [0,77; 1,02] p = 0,10	-1,91 [-4,16; 0,34] p = 0,10
Rest	4.589	1.255 (27,4)	4.538	1.445 (31,8)	0,86 [0,81; 0,92] p < 0,0001	0,81 [0,74; 0,88] p < 0,0001	-4,49 [-6,37; -2,62] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,38	p = 0,25	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	161 (23,6)	698	227 (32,5)	0,73 [0,61; 0,86] p < 0,0001	0,64 [0,51; 0,81] p < 0,0001	-8,88 [-13,60; -4,16] p < 0,0001
> 60 kg	6.331	1.561 (24,7)	6.314	1.742 (27,6)	0,89 [0,84; 0,95] p < 0,0001	0,86 [0,79; 0,93] p < 0,0001	-2,93 [-4,46; -1,40] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,02	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-258: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	372 (27,1)	1.356	483 (35,6)	0,76 [0,68; 0,85] p < 0,0001	0,67 [0,57; 0,79] p < 0,0001	-8,51 [-11,97; -5,04] p < 0,0001
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	812 (27,0)	3.048	890 (29,2)	0,92 [0,85; 1,00] p = 0,06[b]	0,90 [0,80; 1,00] p = 0,06[c]	-2,20 [-4,46; 0,07] p = 0,06
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	454 (20,9)	2.190	513 (23,4)	0,89 [0,80; 1,00] p = 0,05[d]	0,86 [0,75; 1,00] p = 0,05[e]	-2,51 [-4,98; -0,05] p = 0,05
> 130 ml/min	462	84 (18,2)	418	83 (19,9)	0,92 [0,70; 1,20] p = 0,53	0,90 [0,64; 1,26] p = 0,53	-1,67 [-6,87; 3,52] p = 0,53
Interaktionstest					p = 0,05	p = 0,03	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,92, 95 % KI [0,853; 1,003], p = 0,0580
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 0,90, 95 % KI [0,802; 1,003], p = 0,0570
d: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,89, 2, 95 % KI [0,799; 0,998], p = 0,0460
e: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 0,86, 95 % KI [0,749; 0,997], p = 0,0460
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.20 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	604 (88,7)	698	637 (91,3)	0,97 [0,94; 1,01] p = 0,11	0,75 [0,53; 1,07] p = 0,11	-2,57 [-5,74; 0,60] p = 0,11
> 60 kg	6.331	5.488 (86,7)	6.314	5.428 (86,0)	1,01 [0,99; 1,02] p = 0,24	1,06 [0,96; 1,18] p = 0,24	0,72 [-0,48; 1,91] p = 0,24
Interaktionstest					p = 0,06	p = 0,06	p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.21 Endpunkt „ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-260: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
weiblich	2.659	1.100 (41,4)	2.629	1.219 (46,4)	0,89 [0,84; 0,95] p < 0,0001	0,82 [0,73; 0,91] p < 0,0001	-5,00 [-7,67; -2,33] p < 0,0001
männlich	4.353	1.879 (43,2)	4.383	1.899 (43,3)	1,00 [0,95; 1,05] p = 0,88	0,99 [0,91; 1,08] p = 0,88	-0,16 [-2,24; 1,92] p = 0,88
Interaktionstest					p = 0,005	p = 0,005	p = 0,005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	681	276 (40,5)	698	358 (51,3)	0,79 [0,70; 0,89] p < 0,0001	0,65 [0,52; 0,80] p < 0,0001	-10,76 [-15,99 ; -5,53] p < 0,0001
> 60 kg	6.331	2.703 (42,7)	6.314	2.760 (43,7)	0,98 [0,94; 1,02] p = 0,25	0,96 [0,89; 1,03] p = 0,25	-1,02 [-2,74; 0,71] p = 0,25
Interaktionstest					p = 0,0007	p = 0,0006	p = 0,0006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.22 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-262: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	345 (8,3)	4.207	316 (7,5)	1,10 [0,95; 1,27] p = 0,20	1,11 [0,95; 1,30] p = 0,20	0,75 [-0,40; 1,91] p = 0,20
≥ 75 Jahre	2.838	439 (15,5)	2.805	452 (16,1)	0,96 [0,85; 1,08] p = 0,51	0,95 [0,83; 1,10] p = 0,51	-0,65 [-2,55; 1,26] p = 0,51
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,16	p = 0,22

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	2.423	270 (11,1)	2.474	244 (9,9)	1,13 [0,96; 1,33] p = 0,14	1,15 [0,95; 1,38] p = 0,14	1,28 [-0,44; 3,00] p = 0,14
Rest	4.589	514 (11,2)	4.538	524 (11,6)	0,97 [0,87; 1,09] p = 0,60	0,97 [0,85; 1,10] p = 0,60	-0,35 [-1,65; 0,96] p = 0,60
Interaktionstest					p = 0,13	p = 0,14	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-264: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimitte (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	269 (19,6)	1.356	299 (22,1)	0,89 [0,77; 1,03] p = 0,12	0,86 [0,72; 1,04] p = 0,12	-2,44 [-5,49; 0,60] p = 0,12
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	333 (11,1)	3.048	297 (9,7)	1,14 [0,98; 1,32] p = 0,09	1,15 [0,98; 1,36] p = 0,09	1,33 [-0,21; 2,87] p = 0,09
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	146 (6,7)	2.190	147 (6,7)	1,00 [0,80; 1,25] p = 0,99	1,00 [0,79; 1,27] p = 0,99	0,01 [-1,47; 1,50] p = 0,99
> 130 ml/min	462	36 (7,8)	418	25 (6,0)	1,30 [0,80; 2,13] p = 0,29	1,33 [0,78; 2,25] p = 0,29	1,81 [-1,53; 5,15] p = 0,29
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,10	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.23 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.174	203 (4,9)	4.207	182 (4,3)	1,12 [0,93; 1,37] p = 0,24	1,13 [0,92; 1,39] p = 0,24	0,54 [-0,36; 1,43] p = 0,24
≥ 75 Jahre	2.838	214 (7,5)	2.805	238 (8,5)	0,89 [0,74; 1,06] p = 0,19	0,88 [0,73; 1,07] p = 0,19	-0,94 [-2,36; 0,47] p = 0,19
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-266: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *HAS-BLED*-Score (< 3 vs. ≥ 3) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
HAS-BLED-Score < 3	5.935	341 (5,8)	5.913	317 (5,4)	1,07 [0,92; 1,24] p = 0,36	1,08 [0,92; 1,26] p = 0,36	0,38 [-0,44; 1,21] p = 0,36
HAS-BLED-Score ≥ 3	1.077	76 (7,1)	1.099	103 (9,4)	0,75 [0,57; 1,00] p = 0,05[b]	0,73 [0,54; 1,00] p = 0,05[c]	-2,32 [-4,62; -0,01] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,75 [0,567; 1,000], p = 0,0500
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 0,73 [0,539; 1,000], p = 0,0500
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.372	103 (7,5)	1.356	140 (10,3)	0,73 [0,57; 0,93] p = 0,01	0,70 [0,54; 0,92] p = 0,01	-2,82 [-4,95; -0,68] p = 0,01
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.007	195 (6,5)	3.048	173 (5,7)	1,14 [0,94; 1,39] p = 0,19	1,15 [0,93; 1,42] p = 0,19	0,81 [-0,40; 2,01] p = 0,19
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.171	93 (4,3)	2.190	92 (4,2)	1,02 [0,77; 1,35] p = 0,89	1,02 [0,76; 1,37] p = 0,89	0,08 [-1,11; 1,28] p = 0,89
> 130 ml/min	462	26 (5,6)	418	15 (3,6)	1,57 [0,84; 2,92] p = 0,16	1,60 [0,84; 3,07] p = 0,16	2,04 [-0,72; 4,80] p = 0,15
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,01	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.24 Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-268: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 60 kg	684	157 (9,3)	701	205 (12,4)	0,75 [0,61; 0,93] p = 0,01
> 60 kg	6.351	1.166 (7,1)	6.335	1.257 (7,7)	0,92 [0,85; 1,00] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%/Jahr)[b]**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
ENGAGE AF-TIMI 48					
≤ 50 ml/min	1.379	382 (11,4)	1.363	434 (13,4)	0,85 [0,74; 0,97] p = 0,02
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	563 (7,2)	3.061	658 (8,4)	0,85 [0,76; 0,96] p = 0,006
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	320 (5,5)	2.193	325 (5,6)	0,99 [0,85; 1,16] p = 0,94
> 130 ml/min	462	58 (4,6)	419	45 (3,9)	1,18 [0,80; 1,74] p = 0,41
Interaktionstest					p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die Ereignisrate (%/Jahr) wurde aus der Anzahl der Ereignisse/jährliche Expositionsdauer berechnet. Die jährliche Expositionsdauer ist die Summe aus der Anzahl der Jahre bis zum Eintreten des Ereignisses oder der Zensierung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-270: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie** **Subgruppe**	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI]** **p-Wert**	**OR [95 % KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
< 75 Jahre	4.187	632 (15,1)	4.216	688 (16,3)	0,92 [0,84; 1,02] p = 0,12	0,91 [0,81; 1,03] p = 0,12	-1,22 [-2,78; 0,33] p = 0,12
≥ 75 Jahre	2.848	691 (24,3)	2.820	774 (27,5)	0,88 [0,81; 0,97] p = 0,006	0,85 [0,75; 0,95] p = 0,006	-3,18 [-5,46; -0,91] p = 0,006
Interaktionstest					p = 0,50	p = 0,39	p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 60 kg	684	157 (23,0)	701	205 (29,2)	0,78 [0,66; 0,94] p = 0,008	0,72 [0,57; 0,92] p = 0,008	-6,29 [-10,90; -1,68] p = 0,008
> 60 kg	6.351	1.166 (18,4)	6.335	1.257 (19,8)	0,93 [0,86; 0,99] p = 0,03	0,91 [0,83; 0,99] p = 0,03	-1,48 [-2,85; -0,12] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,08	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-272: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min, > 130 ml/min) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
≤ 50 ml/min	1.379	382 (27,7)	1.363	434 (31,8)	0,87 [0,78; 0,98] p = 0,02	0,82 [0,70; 0,97] p = 0,02	-4,14 [-7,56; -0,72] p = 0,02
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	3.017	563 (18,7)	3.061	658 (21,5)	0,87 [0,79; 0,96] p = 0,006	0,84 [0,74; 0,95] p = 0,006	-2,84 [-4,85; -0,82] p = 0,006
≥ 80 ml/min bis ≤ 130 ml/min	2.177	320 (14,7)	2.193	325 (14,8)	0,99 [0,86; 1,14] p = 0,91	0,99 [0,84; 1,17] p = 0,91	-0,12 [-2,22; 1,98] p = 0,91
> 130 ml/min	462	58 (12,6)	419	45 (10,7)	1,17 [0,81; 1,69] p = 0,40	1,19 [0,79; 1,81] p = 0,40	1,81 [-2,42; 6,05] p = 0,40
Interaktionstest					p = 0,21	p = 0,15	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach *CHADS$_2$*-Score (≤ 3, > 3) für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**	**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 % KI] p-Wert**	**OR [95 % KI] p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI] p-Wert**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
ENGAGE AF-TIMI 48							
CHADS$_2$-Score ≤ 3	5.422	923 (17,0)	5.445	1.005 (18,5)	0,92 [0,85; 1,00] p = 0,05[b]	0,91 [0,82; 1,00] p = 0,05[c]	-1,43 [-2,87; 0,00] p = 0,05
CHADS$_2$-Score > 3	1.613	400 (24,8)	1.591	457 (28,7)	0,86 [0,77; 0,97] p = 0,01	0,82 [0,70; 0,96] p = 0,01	-3,93 [-6,99; -0,86] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,36	p = 0,28	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: RR = 0,92 [0,85; 1,000], p = 0,0510
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: OR = 0,91 [0,821; 1,000], p = 0,0500
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.2 A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-274: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**			***Overall-Study*-Periode**		
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**
A priori definierte Subgruppe						
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	**0,0865[a]**	**0,0791[a]**	n. b.	0,6127	0,5839	0,5898
Geschlecht (Männer, Frauen)	0,9071	0,9423	n. b.	0,9510	0,9222	0,9681
Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/ Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/ Pazifische Insulaner, Andere)	--[c]	--[c]	n. b.	--[c]	--[c]	--[c]
Ethnizität (eingeschränkt auf USA Patienten) (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner)	--[c]	--[c]	n. b.	--[c]	--[c]	--[c]
Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	0,8484	0,8043	n. b.	0,9700	0,9850	0,9745
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, 30-50 ml/min, >50-<80 ml/min, ≥ 80 ml/min)	**0,0002[b]**	**0,0002[b]**	n. b.	**0,0042[b]**	**0,0047[b]**	**0,0039[b]**
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (ja, nein)	--[c]	--[c]	n. b.	**0,1500[a]**	**0,1492[a]**	**0,1489[a]**
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg)	--[c]	--[c]	n. b.	--[c]	--[c]	--[c]
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,7297	0,6647	n. b.	0,9438	0,8949	0,9959

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**			***Overall-Study*-Periode**		
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**
A priori definierte Subgruppe						
Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)	0,3545	0,3294	n. b.	**0,0253[b]**	**0,0222[b]**	**0,0284[b]**
$CHADS_2$-Score (≤ 3, > 3)	0,5574	0,5372	n. b.	0,5769	0,5581	0,5740
Vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)	0,7440	0,7167	n. b.	0,8801	0,8585	0,8597
Vorheriger Schlaganfall (ja, nein)	0,3267	0,3072	n. b.	0,2999	0,2835	0,2968
Vorherige TIA (ja, nein)	0,3338	0,3348	n. b.	0,2386	0,2380	0,2502
Vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)	0,7656	0,7899	n. b.	0,9851	0,9953	0,9643
Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)	**0,1239[a]**	**0,1267[a]**	n. b.	**0,0892[a]**	**0,0913[a]**	**0,0927[a]**
Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)	0,3231	0,2918	n. b.	0,5992	0,5666	0,5438
Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistent, permanent)	0,2988	0,3161	n. b.	**0,0416[b]**	**0,0430[b]**	**0,0501[a]**
Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)	**0,0087[b]**	**0,0065[b]**	n. b.	**0,1853[a]**	**0,1528[a]**	0,2070
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin ($> 66{,}4$ % (Median), $\leq 66{,}4$ % (Median))	0,6275	0,6556	n. b.	0,5159	0,5352	0,5720

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**			***Overall-Study*-Periode**		
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**
A priori definierte Subgruppe						
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	0,4114	0,4552	n. b.	**0,0361**[b]	**0,0413**[b]	**0,0363**[b]
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≤ 57,7 % (1. Quartil), > 57,7 % - ≤ 66,4 % (2. Quartil), > 66,4 % - 73,9 % (3. Quartil), ≥ 73,9 % (4. Quartil))	0,6372	0,6370	n. b.	0,5028	0,5331	0,5110
Begleitmedikation während der Studie: Aspirin (ja, nein)	0,5140	0,5221	n. b.	0,2017	0,2005	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)	0,7416	0,7650	n. b.	0,7094	0,7355	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Thienopyridine (ja, nein)	0,7781	0,8110	n. b.	0,8125	0,8523	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)	0,3826	0,3985	n. b.	0,9596	0,9327	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: NSAR (ja, nein)	0,6683	0,6754	n. b.	0,4131	0,4167	n. b.
Begleitmedikation während der Studie Verapamil (ja, nein)	--[c]	--[c]	n. b.	**0,0157**[b]	**0,0156**[b]	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Chinidin (ja, nein)	--[c]	--[c]	n. b.	--[c]	--[c]	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Amiodaron (ja, nein)	0,4889	0,4840	n. b.	0,4892	0,4929	n. b.

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**			***Overall-Study*-Periode**		
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**
A priori definierte Subgruppe						
Begleitmedikation während der Studie: Dronedaron (ja, nein)	--[c]	--[c]	n. b.	--[c]	--[c]	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker (ARB) (ja, nein)	0,5307	0,5409	n. b.	0,4081	0,4087	n. b.
Begleitmedikation während der Studie: Diuretika (ja, nein)	0,8500	0,8269	n. b.	0,6690	0,6597	n. b.
Medikation zu Studienbeginn: Aspirin (ja, nein)	0,3516	n. b.	n. b.	**0,0548[a]**	n. b.	n. b.
Medikation zu Studienbeginn: Thienopyridine (ja, nein)	0,8919	n. b.	n. b.	0,6964	n. b.	n. b.
Medikation zu Studienbeginn: Clopidogrel (ja, nein)	0,9265	n. b.	n. b.	0,6985	n. b.	n. b.
Medikation zu Studienbeginn: Ticlopidin (ja, nein)	--[c]	n. b.	n. b.	--[c]	n. b.	n. b.
Medikation zu Studienbeginn: Prasugrel (ja, nein)	--[c]	n. b.	n. b.	--[c]	n. b.	n. b.

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**			***Overall-Study*-Periode**		
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**	**mITT**	***Per Protocol***	**ITT**
A priori definierte Subgruppe						
Länder mit hohem Einschluss von Patienten (Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Tschechien, Deutschland, Japan, Polen, Russland, Ukraine, USA)	0,2748	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Länder mit hohem Einschluss von Patienten (Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Kanada, Tschechien, Deutschland, Dänemark, Indien, Japan, Polen, Russland, Ukraine, USA)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9562
a: Hinweis auf Interaktion b: Beleg für Interaktion c: gemäß SAP wurden HR, KI und p-Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer der drei Behandlungsgruppen < 5 ist. n. b. = nicht berechnet Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.2.5.1 – 14.2.5.17 des Abschlussberichtes entnommen.						

Tabelle 4-275: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,5703	0,8353
Alter (< 80 Jahre, ≥ 80 Jahre)	0,5422	**0,1628**[a]
Geschlecht (Männer, Frauen)	0,3398	0,4557
Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/ Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/ Pazifische Insulaner, Andere)	--[c]	--[c]
Ethnizität (eingeschränkt auf USA Patienten) (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner)	--[c]	0,9938
Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	**0,0232**[b]	**0,0019**[b]
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, 30-50 ml/min, > 50-< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)	0,2501	0,2200
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (ja, nein)	0,7440	0,8691
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg)	--[c]	--[c]
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,5254	**0,1958**[a]
Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)	0,8847	0,8737
$CHADS_2$-Score (≤ 3, > 3)	0,9427	0,4702
Vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)	0,5160	0,9954
Vorheriger Schlaganfall (ja, nein)	0,9390	0,5126
Vorherige TIA (ja, nein)	**0,1303**[a]	**0,1080**[a]
Vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)	0,7575	0,5592
Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)	0,6786	0,6568
Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)	0,7021	0,8225

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)	0,6478	0,8172
Medikation zu Studienbeginn: Aspirin (ja, nein)	0,6318	0,5614
Medikation zu Studienbeginn: Thienopyridine (ja, nein)	0,5528	0,9680
Medikation zu Studienbeginn: Clopidogrel (ja, nein)	0,7158	0,9037
Medikation zu Studienbeginn: Ticlopidin (ja, nein)	--[c]	--[c]
Medikation zu Studienbeginn: Prasugrel (ja, nein)	--[c]	--[c]
Begleitmedikation während der Studie: Aspirin (ja, nein)	0,7122	0,5865
Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)	0,4031	0,4575
Begleitmedikation während der Studie: Thienopyridine (ja, nein)	0,5980	0,8396
Begleitmedikation während der Studie: Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)	0,6722	0,2257
Begleitmedikation während der Studie: NSAR (ja, nein)	**0,1345**[a]	0,3856
Begleitmedikation während der Studie: Verapamil (ja, nein)	0,5815	0,6793
Begleitmedikation während der Studie: Chinidin (ja, nein)	--[c]	--[c]
Begleitmedikation während der Studie: Amiodaron (ja, nein)	**0,0768**[a]	**0,1407**[a]
Begleitmedikation während der Studie: Dronedaron (ja, nein)	0,6060	0,6844
Begleitmedikation während der Studie: ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-rezeptoren-Blocker (ARB) (ja, nein)	**0,0272**[b]	**0,0735**[a]
Begleitmedikation während der Studie: Diuretika (ja, nein)	0,9052	0,9250
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (> 66,4 % (Median), ≤ 66,4 % (Median))	**0,0607**[a]	n. b.
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	**0,0679**[a]	n. b.

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≤ 57,7 % (1. Quartil), > 57,7 % - ≤ 66,4 % (2. Quartil), > 66,4 % - 73,9 % (3. Quartil), ≥ 73,9 % (4.Quartil))	**0,1102**[a]	n. b.

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
c: gemäß SAP wurden HR, KI und p-Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer der drei Behandlungsgruppen < 5 ist.
n. b. = nicht berechnet
Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.3.1.23 – 14.3.1.29 des Abschlussberichtes entnommen.

Tabelle 4-276: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,4186	0,3109
Alter (< 80 Jahre, ≥ 80 Jahre)	0,4585	**0,1979**[a]
Geschlecht (Männer, Frauen)	**0,0108**[b]	**0,0017**[b]
Rasse (Kaukasier, Schwarze, Asiaten, Amerikanische Indianer/ Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/ Pazifische Insulaner, Andere)	--[c]	--[c]
Ethnizität (eingeschränkt auf USA Patienten) (Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, kein Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner)	0,4399	0,5377
Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	**< 0,0001**[b]	**< 0,0001**[b]
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, 30-50 ml/min, > 50-< 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)	**0,0915**[a]	**0,0313**[b]
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (ja, nein)	**0,1188**[a]	**0,1300**[a]
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 40 kg, > 40 kg)	0,3135	0,5986
Gewicht bei Studienbeginn (≤ 60 kg, > 60 kg)	**0,0330**[b]	**0,0212**[b]
Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung (naiv, vorbehandelt)	**0,0521**[a]	**0,0607**[a]
CHADS$_2$-Score (≤ 3, > 3)	0,9761	0,5267
Vorheriger Schlaganfall/TIA (ja, nein)	0,7983	0,4949
Vorheriger Schlaganfall (ja, nein)	0,9173	0,4074
Vorherige TIA (ja, nein)	0,7807	0,7622
Vorherige Herzinsuffizienz (ja, nein)	0,3497	0,2711
Vorgeschichte Hypertonie (ja, nein)	0,7404	0,5144
Vorgeschichte Diabetes mellitus (ja, nein)	**0,1361**[a]	**0,1269**[a]

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Region (Nordamerika, USA, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien/Pazifik (ohne Japan) oder Südafrika, Japan)	**0,1358[a]**	**0,0970[a]**
Begleitmedikation während der Studie: Aspirin (ja, nein)	0,6046	0,6895
Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin (ja, nein)	**0,1935[a]**	0,2910
Begleitmedikation während der Studie: Thienopyridine (ja, nein)	0,7281	0,4182
Begleitmedikation während der Studie: Lipidsenker (Statine, Andere) (ja, nein)	0,9566	0,3401
Begleitmedikation während der Studie: NSAR (ja, nein)	0,4343	0,6288
Begleitmedikation während der Studie: Verapamil (ja, nein)	**0,0932[a]**	**0,1446[a]**
Begleitmedikation während der Studie: Chinidin (ja, nein)	--[c]	--[c]
Begleitmedikation während der Studie: Amiodaron (ja, nein)	**0,0496[b]**	**0,0286[b]**
Begleitmedikation während der Studie: Dronedaron (ja, nein)	0,3484	0,2784
Begleitmedikation während der Studie: ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-rezeptoren-Blocker (ARB) (ja, nein)	**0,0779[a]**	0,2492
Begleitmedikation während der Studie: Diuretika (ja, nein)	0,3281	**0,1549[a]**
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (> 66,4 % (Median), ≤ 66,4 % (Median))	**< 0,0001[b]**	n. b.
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	**0,0038[b]**	n. b.
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≤ 57,7 % (1. Quartil), > 57,7 % - ≤ 66,4 % (2. Quartil), > 66,4 % - 73,9 % (3. Quartil), ≥ 73,9 % (4.Quartil))	**0,0010[b]**	n. b.

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
c: gemäß SAP wurden HR, KI und p-Werte nicht berechnet, falls die Anzahl der Patienten mit Ereignis in einer der drei Behandlungsgruppen < 5 ist.
n. b. = nicht berechnet

Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.3.1.23, 14.3.1.30 – 14.3.1.33 des Abschlussberichtes entnommen.

Tabelle 4-277: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48 für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe	
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (> 66,4 % (Median), ≤ 66,4 % (Median))	**0,0001**[b]
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	**0,0200**[b]
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≤ 57,7 % (1. Quartil), > 57,7 % - ≤ 66,4 % (2. Quartil), > 66,4 % - 73,9 % (3. Quartil), ≥ 73,9 % (4.Quartil))	**0,0011**[b]

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.3.1.23 des Abschlussberichtes entnommen.

4.3.1.3.2.2.2 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.2.1 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf ITT-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Figure 14.2.5.19
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Age (years)				
<75	154/ 4187 (1.35)	169/ 4216 (1.48)		0.5898
>=75	142/ 2848 (1.91)	168/ 2820 (2.31)		
Gender				
Male	171/ 4366 (1.45)	196/ 4395 (1.68)		0.9681
Female	125/ 2669 (1.76)	141/ 2641 (2.00)		
Race				
Caucasian	234/ 5693 (1.53)	256/ 5697 (1.68)		
Black	6/ 96 (2.40)	3/ 88 (1.37)		
Asian	48/ 964 (1.86)	63/ 967 (2.50)		
AIAN	0/ 13 (0.00)	1/ 16 (2.61)		
NHPI	0/ 3 (0.00)	0/ 1 (0.00)		
Other	8/ 266 (1.16)	14/ 267 (2.08)		
Dose Adjusted At Rand				
Yes	106/ 1784 (2.32)	120/ 1787 (2.68)		0.9745
No	190/ 5251 (1.33)	217/ 5249 (1.53)		

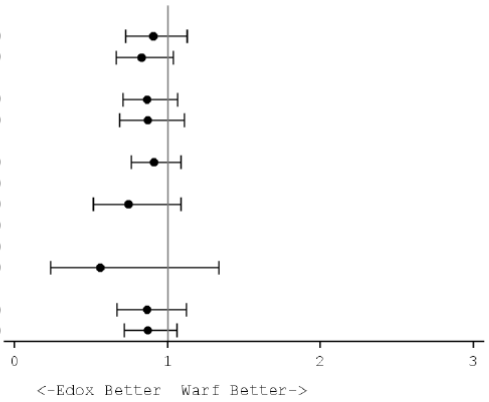


Figure 14.2.5.19
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CrCL (mL/min)				
<30	4/ 70 (2.41)	3/ 52 (2.61)		0.0039
30 - <=50	78/ 1309 (2.34)	88/ 1311 (2.70)		
>50 - <80	122/ 3017 (1.50)	176/ 3061 (2.17)		
>=80	92/ 2639 (1.27)	70/ 2612 (0.97)		
Verap/Quin Use At Rand				
Yes	15/ 241 (2.30)	9/ 224 (1.49)		0.1489
No	281/ 6794 (1.54)	328/ 6812 (1.81)		
Weight (kg)				
<=40	1/ 11 (4.09)	2/ 17 (5.64)		
>40	295/ 7024 (1.56)	335/ 7019 (1.80)		
<=60	44/ 684 (2.53)	50/ 701 (2.91)		0.9959
>60	252/ 6351 (1.47)	287/ 6335 (1.69)		
VKA Use At Rand				
Naive	114/ 2895 (1.49)	158/ 2898 (2.12)		0.0284
Experienced	182/ 4140 (1.62)	179/ 4138 (1.60)		

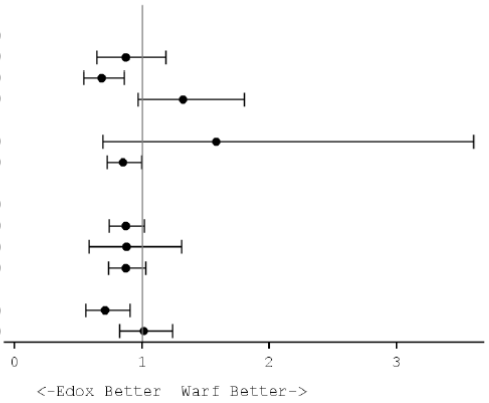


Figure 14.2.5.19
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CHADS2 Score				
<=3	196/ 5422 (1.32)	217/ 5445 (1.48)		0.5740
>3	100/ 1613 (2.46)	120/ 1591 (3.00)		
=2	107/ 3235 (1.19)	110/ 3335 (1.20)		
>=3	189/ 3795 (1.91)	227/ 3696 (2.39)		
Prior Stroke/TIA				
Yes	125/ 1976 (2.44)	145/ 1991 (2.85)		0.8597
No	171/ 5059 (1.24)	192/ 5045 (1.41)		
Prior Stroke				
Yes	86/ 1299 (2.56)	112/ 1326 (3.36)		0.2968
No	210/ 5736 (1.35)	225/ 5710 (1.47)		
Prior TIA				
Yes	52/ 837 (2.39)	46/ 797 (2.19)		0.2502
No	244/ 6198 (1.46)	291/ 6239 (1.75)		
Prior CHF				
Yes	172/ 4097 (1.59)	194/ 4048 (1.82)		0.9643
No	124/ 2938 (1.54)	143/ 2988 (1.77)		

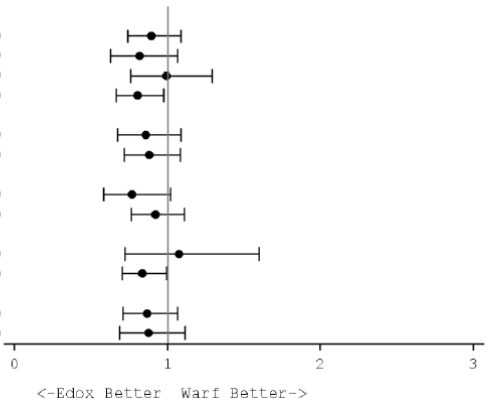
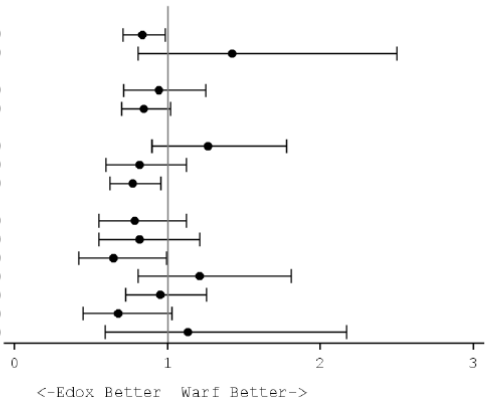


Figure 14.2.5.19
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Prior Hypertension				
Yes	267/ 6591 (1.51)	316/ 6588 (1.80)		0.0927
No	29/ 444 (2.49)	21/ 448 (1.79)		
Prior Diabetes				
Yes	97/ 2559 (1.42)	102/ 2521 (1.52)		0.5438
No	199/ 4476 (1.65)	235/ 4515 (1.96)		
Type of AF				
Paroxysmal	74/ 1753 (1.56)	60/ 1778 (1.25)		0.0501
Persistent	70/ 1649 (1.59)	85/ 1631 (1.99)		
Permanent	152/ 3631 (1.56)	192/ 3625 (2.00)		
Region				
North America	54/ 1559 (1.24)	67/ 1562 (1.56)		0.2070
USA	46/ 1288 (1.27)	55/ 1302 (1.53)		
Latin America	35/ 886 (1.61)	53/ 888 (2.50)		
Western Europe	52/ 1079 (1.84)	43/ 1078 (1.53)		
Eastern Europe	99/ 2383 (1.52)	104/ 2381 (1.60)		
Asia/Pac and SA	37/ 792 (1.77)	53/ 790 (2.63)		
Japan	19/ 336 (2.04)	17/ 337 (1.81)		



Source data: Table 14.2.5.5 (TSUB120)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

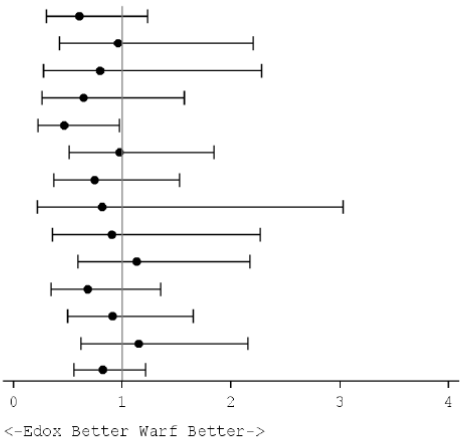
Abbildung 20: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Figure 14.2.5.32

Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by High Enrollment Country* (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
ITT Analysis Set - Overall Study Period

	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	P-value for Interaction
Argentina	12/ 345 (1.45)	21/ 352 (2.51)	0.9562
Brazil	12/ 243 (2.08)	11/ 237 (1.99)	
Bulgaria	6/ 175 (1.33)	8/ 179 (1.67)	
Canada	8/ 271 (1.10)	12/ 260 (1.72)	
China	10/ 152 (2.37)	22/ 165 (5.39)	
Czech Republic	18/ 373 (1.79)	20/ 411 (1.82)	
Germany	13/ 294 (1.66)	18/ 312 (2.20)	
Denmark	5/ 80 (2.44)	5/ 68 (2.79)	
India	9/ 222 (1.67)	10/ 233 (1.79)	
Japan	19/ 336 (2.04)	17/ 337 (1.81)	
Poland	14/ 424 (1.17)	20/ 396 (1.84)	
Russia	21/ 407 (1.83)	21/ 375 (1.96)	
Ukraine	22/ 386 (2.21)	18/ 360 (1.92)	
USA	46/ 1288 (1.27)	55/ 1302 (1.53)	

Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE



Note: DosAdj = Dose Adjusted.
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years up to the event or censoring.
Note: 'High Enrollment Country' includes all countries where the total percentage of randomized subjects >=5% of the Intent-to-Treat Analysis Set or countries with at least five events per treatment group.

Abbildung 21: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Age (years)				
<75	M	4228	4187	4216
	# of Events	196	154	169
	Subj Yr Expo	11446.56	11439.84	11425.70
	Event Rate (%/yr)	1.71	1.35	1.48
	HR (95% CI)	1.14 (0.927, 1.400)	0.91 (0.728, 1.126)	
>=75	M	2806	2848	2820
	# of Events	187	142	168
	Subj Yr Expo	7333.23	7435.00	7265.25
	Event Rate (%/yr)	2.55	1.91	2.31
	HR (95% CI)	1.11 (0.903, 1.370)	0.83 (0.664, 1.038)	
	p-value for the interaction	0.8688	0.5898	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 22: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Gender				
Male	M	4304	4366	4395
	# of Events	213	171	196
	Subj Yr Expo	11445.54	11770.35	11656.62
	Event Rate (%/yr)	1.86	1.45	1.68
	HR (95% CI)	1.10 (0.910, 1.341)	0.87 (0.706, 1.065)	
Female	M	2730	2669	2641
	# of Events	170	125	141
	Subj Yr Expo	7334.25	7104.49	7034.34
	Event Rate (%/yr)	2.32	1.76	2.00
	HR (95% CI)	1.16 (0.925, 1.446)	0.87 (0.686, 1.111)	
	p-value for the interaction	0.7626	0.9681	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 23: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Race				
Caucasian	M	5677	5693	5697
	# of Events	297	234	256
	Subj Yr Expo	15236.22	15301.73	15235.25
	Event Rate (%/yr)	1.95	1.53	1.68
	HR (95% CI)	1.16 (0.981, 1.371)	0.91 (0.763, 1.087)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	6	6	3
	Subj Yr Expo	246.25	249.85	218.87
	Event Rate (%/yr)	2.44	2.40	1.37
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Race (cont'd)				
Asian	M	978	964	967
	# of Events	67	48	63
	Subj Yr Expo	2569.96	2587.20	2524.70
	Event Rate (%/yr)	2.61	1.86	2.50
	HR (95% CI)	1.04 (0.736, 1.464)	0.75 (0.512, 1.086)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	3	0	1
	Subj Yr Expo	53.54	36.93	38.26
	Event Rate (%/yr)	5.60	0.00	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	6.02	8.96	0.90
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	259	266	267
	# of Events	10	8	14
	Subj Yr Expo	664.99	690.17	672.97
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.16	2.08
	HR (95% CI)	0.71 (0.317, 1.576)	0.56 (0.236, 1.334)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 24: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	51	49	52
	# of Events	4	2	1
	Subj Yr Expo	131.94	142.81	155.93
	Event Rate (%/yr)	3.03	1.40	0.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1236	1208	1219
	# of Events	55	44	52
	Subj Yr Expo	3419.27	3411.47	3366.51
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.29	1.54
	HR (95% CI)	1.04 (0.713, 1.517)	0.82 (0.547, 1.225)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 25: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1785	1784	1787
	# of Events	143	106	120
	Subj Yr Expo	4560.16	4573.16	4475.77
	Event Rate (%/yr)	3.14	2.32	2.68
	HR (95% CI)	1.17 (0.916, 1.488)	0.87 (0.667, 1.125)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5249	5251	5249
	# of Events	240	190	217
	Subj Yr Expo	14219.63	14301.67	14215.18
	Event Rate (%/yr)	1.69	1.33	1.53
	HR (95% CI)	1.11 (0.922, 1.331)	0.87 (0.717, 1.059)	
	p-value for the interaction	0.7406	0.9745	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 26: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	43	70	52
	# of Events	3	4	3
	Subj Yr Expo	93.25	165.84	115.04
	Event Rate (%/yr)	3.22	2.41	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1289	1309	1311
	# of Events	107	78	88
	Subj Yr Expo	3255.87	3333.49	3259.13
	Event Rate (%/yr)	3.29	2.34	2.70
	HR (95% CI)	1.22 (0.922, 1.619)	0.87 (0.644, 1.185)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3064	3017	3061
	# of Events	168	122	176
	Subj Yr Expo	8200.45	8150.04	8110.54
	Event Rate (%/yr)	2.05	1.50	2.17
	HR (95% CI)	0.93 (0.754, 1.150)	0.68 (0.542, 0.861)	
>=80	M	2638	2639	2612
	# of Events	105	92	70
	Subj Yr Expo	7230.23	7225.47	7206.25
	Event Rate (%/yr)	1.45	1.27	0.97
	HR (95% CI)	1.51 (1.117, 2.045)	1.32 (0.969, 1.806)	
	p-value for the interaction	0.0323	0.0039	

Source data: DM, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 27: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	241	241	224
	# of Events	19	15	9
	Subj Yr Expo	643.45	652.03	602.13
	Event Rate (%/yr)	2.95	2.30	1.49
	HR (95% CI)	1.93 (0.865, 4.296)	1.58 (0.695, 3.601)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6793	6794	6812
	# of Events	364	281	328
	Subj Yr Expo	18136.34	18222.80	18088.82
	Event Rate (%/yr)	2.01	1.54	1.81
	HR (95% CI)	1.11 (0.953, 1.285)	0.85 (0.725, 0.997)	
	p-value for the interaction	0.1823	0.1489	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 28: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Weight (kg)				
<=40	M	13	11	17
	# of Events	3	1	2
	Subj Yr Expo	27.65	24.48	35.47
	Event Rate (%/yr)	10.85	4.09	5.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	7021	7024	7019
	# of Events	380	295	335
	Subj Yr Expo	18752.14	18850.36	18655.48
	Event Rate (%/yr)	2.03	1.56	1.80
	HR (95% CI)	1.13 (0.972, 1.304)	0.87 (0.745, 1.019)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	698	684	701
	# of Events	61	44	50
	Subj Yr Expo	1765.31	1736.04	1718.86
	Event Rate (%/yr)	3.46	2.53	2.91
	HR (95% CI)	1.19 (0.815, 1.723)	0.88 (0.584, 1.313)	
>60	M	6336	6351	6335
	# of Events	322	252	287
	Subj Yr Expo	17014.49	17138.79	16972.10
	Event Rate (%/yr)	1.89	1.47	1.69
	HR (95% CI)	1.12 (0.954, 1.311)	0.87 (0.734, 1.030)	
	p-value for the interaction	0.7859	0.9959	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 29: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2870	2895	2898
	# of Events	149	114	158
	Subj Yr Expo	7552.47	7626.89	7468.60
	Event Rate (%/yr)	1.97	1.49	2.12
	HR (95% CI)	0.92 (0.734, 1.151)	0.71 (0.557, 0.902)	
Experienced	M	4163	4140	4138
	# of Events	234	182	179
	Subj Yr Expo	11224.43	11247.94	11222.35
	Event Rate (%/yr)	2.08	1.62	1.60
	HR (95% CI)	1.31 (1.081, 1.596)	1.01 (0.822, 1.243)	
	p-value for the interaction	0.0186	0.0284	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 30: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CHADS2 Score				
<=3	M	5470	5422	5445
	# of Events	247	196	217
	Subj Yr Expo	14820.16	14803.57	14697.07
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.32	1.48
	HR (95% CI)	1.13 (0.939, 1.352)	0.90 (0.738, 1.086)	
>3	M	1564	1613	1591
	# of Events	136	100	120
	Subj Yr Expo	3959.64	4071.26	3993.89
	Event Rate (%/yr)	3.43	2.46	3.00
	HR (95% CI)	1.14 (0.892, 1.458)	0.82 (0.626, 1.065)	
	p-value for the interaction	0.9459	0.5740	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3306	3235	3335
	# of Events	134	107	110
	Subj Yr Expo	9108.55	8985.86	9176.12
	Event Rate (%/yr)	1.47	1.19	1.20
	HR (95% CI)	1.22 (0.951, 1.575)	0.99 (0.759, 1.292)	
>=3	M	3722	3795	3696
	# of Events	248	189	227
	Subj Yr Expo	9654.51	9874.48	9500.82
	Event Rate (%/yr)	2.57	1.91	2.39
	HR (95% CI)	1.08 (0.898, 1.287)	0.80 (0.661, 0.973)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2158	2182	2105
	# of Events	112	89	107
	Subj Yr Expo	5694.87	5803.22	5506.93
	Event Rate (%/yr)	1.97	1.53	1.94
	HR (95% CI)	1.01 (0.777, 1.321)	0.79 (0.597, 1.048)	
=4	M	1079	1125	1075
	# of Events	94	61	78
	Subj Yr Expo	2759.55	2875.76	2742.92
	Event Rate (%/yr)	3.41	2.12	2.84
	HR (95% CI)	1.19 (0.883, 1.611)	0.74 (0.528, 1.033)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	402	402	426
	# of Events	36	31	35
	Subj Yr Expo	991.91	998.34	1049.02
	Event Rate (%/yr)	3.63	3.11	3.34
	HR (95% CI)	1.09 (0.683, 1.733)	0.96 (0.593, 1.564)	
=6	M	83	86	90
	# of Events	6	8	7
	Subj Yr Expo	208.18	197.17	201.95
	Event Rate (%/yr)	2.88	4.06	3.47
	HR (95% CI)	0.83 (0.272, 2.543)	1.14 (0.398, 3.250)	

Source data: DM, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS2*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	2006	1976	1991
	# of Events	165	125	145
	Subj Yr Expo	5168.86	5129.78	5089.99
	Event Rate (%/yr)	3.19	2.44	2.85
	HR (95% CI)	1.10 (0.882, 1.380)	0.86 (0.674, 1.087)	
No	M	5028	5059	5045
	# of Events	218	171	192
	Subj Yr Expo	13610.93	13745.05	13600.96
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.24	1.41
	HR (95% CI)	1.14 (0.938, 1.382)	0.88 (0.716, 1.081)	
	p-value for the interaction	0.8361	0.8597	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior Stroke				
Yes	M	1314	1299	1326
	# of Events	133	86	112
	Subj Yr Expo	3334.55	3353.50	3333.11
	Event Rate (%/yr)	3.99	2.56	3.36
	HR (95% CI)	1.18 (0.915, 1.514)	0.77 (0.581, 1.019)	
No	M	5719	5736	5710
	# of Events	250	210	225
	Subj Yr Expo	15442.93	15521.34	15357.85
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.35	1.47
	HR (95% CI)	1.10 (0.920, 1.319)	0.92 (0.763, 1.111)	
	p-value for the interaction	0.6462	0.2968	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior TIA				
Yes	M	823	837	797
	# of Events	42	52	46
	Subj Yr Expo	2175.47	2176.01	2096.40
	Event Rate (%/yr)	1.93	2.39	2.19
	HR (95% CI)	0.85 (0.559, 1.293)	1.08 (0.723, 1.598)	
No	M	6211	6198	6239
	# of Events	341	244	291
	Subj Yr Expo	16604.32	16698.83	16594.55
	Event Rate (%/yr)	2.05	1.46	1.75
	HR (95% CI)	1.18 (1.007, 1.377)	0.84 (0.705, 0.990)	
	p-value for the interaction	0.1513	0.2502	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3979	4097	4048
	# of Events	200	172	194
	Subj Yr Expo	10483.33	10836.88	10632.68
	Event Rate (%/yr)	1.91	1.59	1.82
	HR (95% CI)	1.05 (0.864, 1.283)	0.87 (0.706, 1.065)	
No	M	3055	2938	2988
	# of Events	183	124	143
	Subj Yr Expo	8296.46	8037.96	8058.27
	Event Rate (%/yr)	2.21	1.54	1.77
	HR (95% CI)	1.22 (0.976, 1.513)	0.87 (0.687, 1.113)	
	p-value for the interaction	0.3275	0.9643	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior Hypertension				
Yes	M	6575	6591	6588
	# of Events	350	267	316
	Subj Yr Expo	17582.15	17711.39	17517.57
	Event Rate (%/yr)	1.99	1.51	1.80
	HR (95% CI)	1.10 (0.944, 1.280)	0.84 (0.710, 0.984)	
No	M	459	444	448
	# of Events	33	29	21
	Subj Yr Expo	1197.64	1163.44	1173.39
	Event Rate (%/yr)	2.76	2.49	1.79
	HR (95% CI)	1.58 (0.916, 2.720)	1.42 (0.807, 2.497)	
	p-value for the interaction	0.2212	0.0927	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Prior Diabetes				
Yes	M	2544	2559	2521
	# of Events	130	97	102
	Subj Yr Expo	6828.84	6830.75	6717.51
	Event Rate (%/yr)	1.90	1.42	1.52
	HR (95% CI)	1.25 (0.965, 1.621)	0.94 (0.714, 1.248)	
No	M	4490	4476	4515
	# of Events	253	199	235
	Subj Yr Expo	11950.96	12044.08	11973.45
	Event Rate (%/yr)	2.12	1.65	1.96
	HR (95% CI)	1.07 (0.900, 1.283)	0.84 (0.698, 1.018)	
	p-value for the interaction	0.3492	0.5438	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Type of Atrial Fibrillation				
Paroxysmal	M	1835	1753	1778
	# of Events	82	74	60
	Subj Yr Expo	4970.27	4733.61	4818.55
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.56	1.25
	HR (95% CI)	1.31 (0.936, 1.826)	1.26 (0.899, 1.778)	
Persistent	M	1588	1649	1631
	# of Events	81	70	85
	Subj Yr Expo	4197.28	4406.30	4263.49
	Event Rate (%/yr)	1.93	1.59	1.99
	HR (95% CI)	0.97 (0.716, 1.326)	0.82 (0.595, 1.121)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Type of Atrial Fibrillation (cont'd)				
Permanent	M	3609	3631	3625
	# of Events	220	152	192
	Subj Yr Expo	9609.02	9727.81	9603.64
	Event Rate (%/yr)	2.29	1.56	2.00
	HR (95% CI)	1.15 (0.944, 1.390)	0.77 (0.624, 0.955)	
	p-value for the interaction	0.4245	0.0501	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.5: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Region				
North America	M	1560	1559	1562
	# of Events	70	54	67
	Subj Yr Expo	4300.97	4363.42	4296.82
	Event Rate (%/yr)	1.63	1.24	1.56
	HR (95% CI)	1.04 (0.743, 1.450)	0.79 (0.549, 1.125)	
USA	M	1314	1288	1302
	# of Events	60	46	55
	Subj Yr Expo	3620.71	3634.01	3600.95
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.27	1.53
	HR (95% CI)	1.08 (0.748, 1.552)	0.82 (0.552, 1.210)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Region (cont'd)				
Latin America	M	887	886	888
	# of Events	47	35	53
	Subj Yr Expo	2190.93	2178.02	2123.01
	Event Rate (%/yr)	2.15	1.61	2.50
	HR (95% CI)	0.86 (0.580, 1.267)	0.65 (0.421, 0.991)	
Western Europe	M	1079	1079	1078
	# of Events	55	52	43
	Subj Yr Expo	2829.45	2823.69	2813.45
	Event Rate (%/yr)	1.94	1.84	1.53
	HR (95% CI)	1.27 (0.850, 1.890)	1.21 (0.806, 1.809)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2380	2383	2381
	# of Events	139	99	104
	Subj Yr Expo	6490.20	6492.88	6500.52
	Event Rate (%/yr)	2.14	1.52	1.60
	HR (95% CI)	1.34 (1.041, 1.732)	0.95 (0.724, 1.256)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	791	792	790
	# of Events	48	37	53
	Subj Yr Expo	2049.47	2086.80	2018.59
	Event Rate (%/yr)	2.34	1.77	2.63
	HR (95% CI)	0.88 (0.599, 1.307)	0.68 (0.444, 1.030)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	24	19	17
	Subj Yr Expo	918.77	930.03	938.57
	Event Rate (%/yr)	2.61	2.04	1.81
	HR (95% CI)	1.44 (0.773, 2.670)	1.13 (0.589, 2.171)	
	p-value for the interaction	0.2669	0.2070	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.14: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Center-Level INR TTR
ITT Analysis Set - Overall Study Period

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3281	3282	3411
	# of Events	167	126	142
	Subj Yr Expo	8881.48	8912.70	9230.61
	Event Rate (%/yr)	1.88	1.41	1.54
	HR (95% CI)	1.23 (0.985, 1.542)	0.92 (0.721, 1.165)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3529	3535	3615
	# of Events	202	162	195
	Subj Yr Expo	9321.06	9380.28	9441.13
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.73	2.07
	HR (95% CI)	1.03 (0.846, 1.255)	0.84 (0.680, 1.032)	
	p-value for the interaction	0.2377	0.5720	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
Centers with TTR >= 60%	M	5006	4974	5207
	# of Events	267	211	227
	Subj Yr Expo	13465.82	13416.37	14006.20
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.57	1.62
	HR (95% CI)	1.23 (1.029, 1.467)	0.97 (0.804, 1.170)	
Centers with TTR < 60%	M	1804	1843	1819
	# of Events	102	77	110
	Subj Yr Expo	4736.71	4876.61	4665.53
	Event Rate (%/yr)	2.15	1.58	2.36
	HR (95% CI)	0.89 (0.683, 1.171)	0.67 (0.501, 0.898)	
	p-value for the interaction	0.0533	0.0363	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1412	1420	1411
	# of Events	81	66	84
	Subj Yr Expo	3724.94	3745.14	3616.22
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.76	2.32
	HR (95% CI)	0.89 (0.658, 1.212)	0.75 (0.546, 1.041)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2117	2115	2204
	# of Events	121	96	111
	Subj Yr Expo	5596.11	5635.13	5824.91
	Event Rate (%/yr)	2.16	1.70	1.91
	HR (95% CI)	1.14 (0.880, 1.474)	0.90 (0.684, 1.181)	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7034)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7035)	Warfarin (N=7036)
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1910	1913	2043
	# of Events	100	71	92
	Subj Yr Expo	5121.99	5170.52	5491.18
	Event Rate (%/yr)	1.95	1.37	1.68
	HR (95% CI)	1.17 (0.881, 1.552)	0.82 (0.603, 1.120)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1371	1369	1368
	# of Events	67	55	50
	Subj Yr Expo	3759.49	3742.18	3739.43
	Event Rate (%/yr)	1.78	1.47	1.34
	HR (95% CI)	1.35 (0.937, 1.951)	1.09 (0.741, 1.594)	
	p-value for the interaction	0.3326	0.5110	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, INR = International Normalized Ratio, TTR = Time in Therapeutic Range, M = Number of subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - ITT-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.2.2 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf mITT-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Figure 14.2.5.20
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Age (years)				
<75	152/ 4174 (1.33)	169/ 4207 (1.48)		0.6127
>=75	140/ 2838 (1.89)	167/ 2805 (2.31)		
Gender				
Male	168/ 4353 (1.43)	195/ 4383 (1.68)		0.9510
Female	124/ 2659 (1.75)	141/ 2629 (2.01)		
Race				
Caucasian	231/ 5679 (1.51)	255/ 5679 (1.68)		
Black	6/ 96 (2.40)	3/ 88 (1.37)		
Asian	47/ 956 (1.83)	63/ 963 (2.51)		
AIAN	0/ 13 (0.00)	1/ 16 (2.61)		
NHPI	0/ 3 (0.00)	0/ 1 (0.00)		
Other	8/ 265 (1.16)	14/ 265 (2.09)		
Dose Adjusted At Rand				
Yes	104/ 1776 (2.28)	119/ 1780 (2.67)		0.9700
No	188/ 5236 (1.32)	217/ 5232 (1.53)		

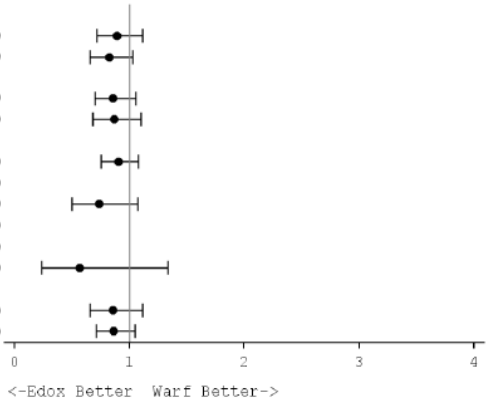


Figure 14.2.5.20
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CrCL (mL/min)				
<30	4/ 70 (2.41)	3/ 51 (2.61)		0.0042
30 - <=50	76/ 1302 (2.29)	87/ 1305 (2.68)		
>50 - <80	121/ 3007 (1.49)	176/ 3048 (2.18)		
>=80	91/ 2633 (1.26)	70/ 2608 (0.97)		
Verap/Quin Use At Rand				
Yes	15/ 241 (2.30)	9/ 222 (1.51)		0.1500
No	277/ 6771 (1.52)	327/ 6790 (1.81)		
Weight (kg)				
<=40	1/ 11 (4.09)	2/ 16 (5.64)		
>40	291/ 7001 (1.55)	334/ 6996 (1.80)		
<=60	44/ 681 (2.55)	50/ 698 (2.92)		0.9438
>60	248/ 6331 (1.45)	286/ 6314 (1.69)		
VKA Use At Rand				
Naive	112/ 2879 (1.47)	158/ 2888 (2.12)		0.0253
Experienced	180/ 4133 (1.60)	178/ 4124 (1.59)		

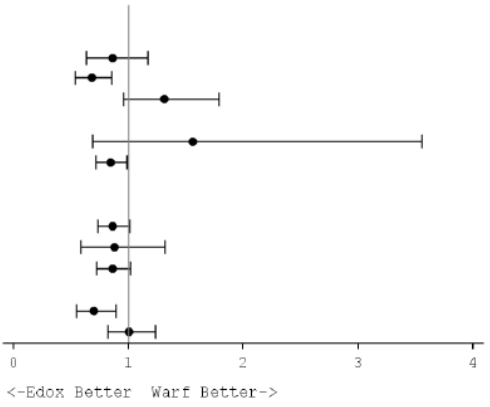


Figure 14.2.5.20
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CHADS2 Score				
<=3	193/ 5406 (1.31)	216/ 5427 (1.47)		0.5769
>3	99/ 1606 (2.44)	120/ 1585 (3.02)		
=2	105/ 3223 (1.17)	110/ 3321 (1.20)		
>=3	187/ 3784 (1.90)	226/ 3686 (2.39)		
Prior Stroke/TIA				
Yes	124/ 1968 (2.43)	145/ 1983 (2.86)		0.8801
No	168/ 5044 (1.23)	191/ 5029 (1.41)		
Prior Stroke				
Yes	85/ 1291 (2.55)	112/ 1321 (3.37)		0.2999
No	207/ 5721 (1.34)	224/ 5691 (1.46)		
Prior TIA				
Yes	52/ 836 (2.39)	46/ 793 (2.21)		0.2386
No	240/ 6176 (1.44)	290/ 6219 (1.75)		
Prior CHF				
Yes	170/ 4086 (1.57)	193/ 4038 (1.82)		0.9851
No	122/ 2926 (1.52)	143/ 2974 (1.78)		

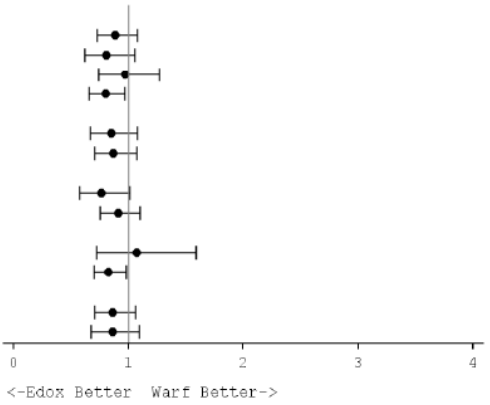
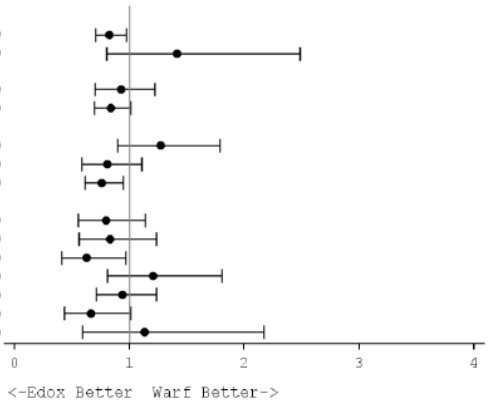


Figure 14.2.5.20
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Prior Hypertension				
Yes	263/ 6568 (1.49)	315/ 6566 (1.80)		0.0892
No	29/ 444 (2.49)	21/ 446 (1.80)		
Prior Diabetes				
Yes	95/ 2550 (1.39)	102/ 2516 (1.52)		0.5992
No	197/ 4462 (1.64)	234/ 4496 (1.96)		
Type of AF				
Paroxysmal	73/ 1747 (1.55)	59/ 1774 (1.23)		0.0416
Persistent	69/ 1645 (1.57)	85/ 1624 (2.00)		
Permanent	150/ 3620 (1.55)	192/ 3612 (2.01)		
Region				
North America	54/ 1559 (1.24)	66/ 1556 (1.54)		0.1853
USA	46/ 1288 (1.27)	54/ 1297 (1.50)		
Latin America	34/ 884 (1.56)	53/ 885 (2.50)		
Western Europe	52/ 1075 (1.85)	43/ 1070 (1.54)		
Eastern Europe	97/ 2374 (1.50)	104/ 2378 (1.60)		
Asia/Pac and SA	36/ 784 (1.74)	53/ 786 (2.64)		
Japan	19/ 336 (2.04)	17/ 337 (1.81)		



Source data: Table 14.2.5.2 (TSUB130)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 41: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Figure 14.2.5.24
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Aspirin				
Yes	139/ 2636 (1.98)	176/ 2626 (2.55)		0.2017
No	153/ 4376 (1.30)	160/ 4386 (1.36)		
Antiplate Excl Aspirin				
Yes	35/ 500 (2.66)	39/ 518 (2.91)		0.7094
No	257/ 6512 (1.47)	297/ 6494 (1.72)		
Thienopyridines				
Yes	27/ 383 (2.69)	29/ 388 (2.91)		0.8125
No	265/ 6629 (1.49)	307/ 6624 (1.74)		
Lipid Lowering Agents				
Yes	175/ 4185 (1.54)	205/ 4279 (1.77)		0.9596
No	117/ 2827 (1.57)	131/ 2733 (1.85)		
NSAIDs				
Yes	40/ 1089 (1.30)	44/ 1208 (1.30)		0.4131
No	252/ 5923 (1.60)	292/ 5804 (1.92)		

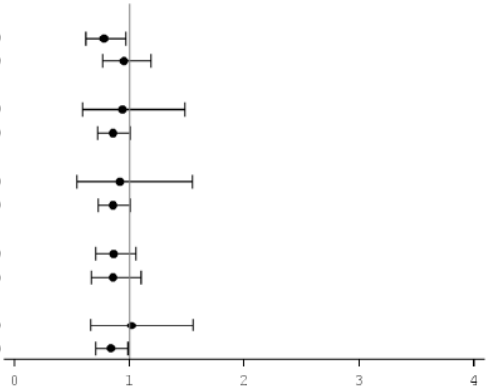
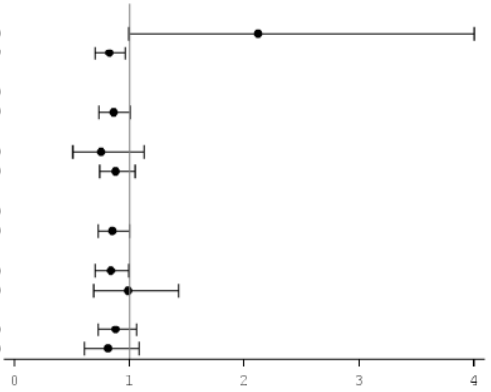


Figure 14.2.5.24
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - Overall Study Period

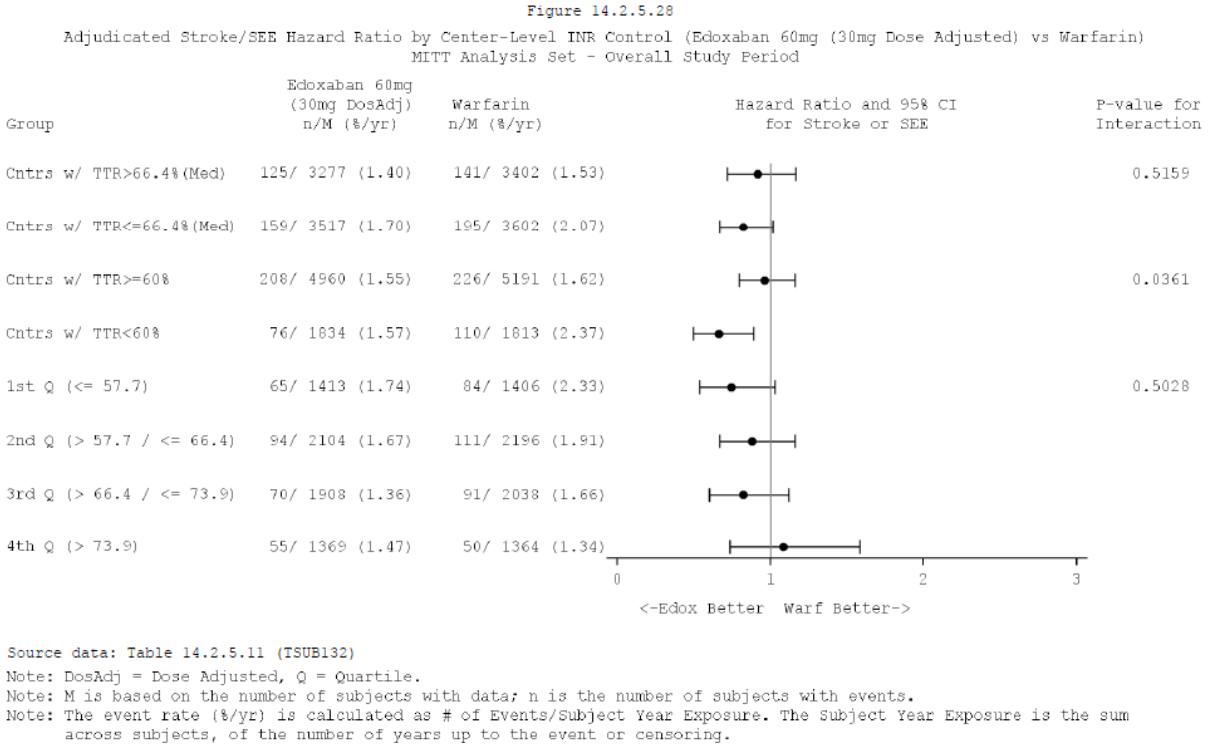
Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Verapamil				
Yes	21/ 325 (2.41)	10/ 332 (1.10)		0.0157
No	271/ 6687 (1.51)	326/ 6680 (1.84)		
Quinidine				
Yes	0/ 12 (0.00)	0/ 8 (0.00)		
No	292/ 7000 (1.55)	336/ 7004 (1.81)		
Amiodarone				
Yes	42/ 1202 (1.31)	56/ 1220 (1.74)		0.4892
No	250/ 5810 (1.60)	280/ 5792 (1.82)		
Dronedarone				
Yes	5/ 136 (1.36)	2/ 126 (0.57)		
No	287/ 6876 (1.56)	334/ 6886 (1.83)		
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	235/ 5744 (1.52)	280/ 5731 (1.83)		0.4081
No	57/ 1268 (1.68)	56/ 1281 (1.68)		
Diuretics				
Yes	205/ 5142 (1.49)	233/ 5163 (1.70)		0.6690
No	87/ 1870 (1.71)	103/ 1849 (2.08)		



Source data: Table 14.2.5.7 (TSUB131)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplate Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 42: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode



Source data: Table 14.2.5.11 (TSUB132)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, Q = Quartile.
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 43: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	196	152	169
	Subj Yr Expo	11412.79	11415.51	11404.50
	Event Rate (%/yr)	1.72	1.33	1.48
	HR (95% CI)	1.14 (0.927, 1.400)	0.89 (0.717, 1.112)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	186	140	167
	Subj Yr Expo	7294.27	7408.71	7229.16
	Event Rate (%/yr)	2.55	1.89	2.31
	HR (95% CI)	1.11 (0.904, 1.373)	0.82 (0.657, 1.031)	
	p-value for the interaction	0.8773	0.6127	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	212	168	195
	Subj Yr Expo	11403.46	11746.51	11627.36
	Event Rate (%/yr)	1.86	1.43	1.68
	HR (95% CI)	1.11 (0.911, 1.345)	0.86 (0.697, 1.053)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	170	124	141
	Subj Yr Expo	7303.60	7077.71	7006.29
	Event Rate (%/yr)	2.33	1.75	2.01
	HR (95% CI)	1.16 (0.925, 1.445)	0.86 (0.679, 1.101)	
	p-value for the interaction	0.7763	0.9510	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	296	231	255
	Subj Yr Expo	15171.66	15274.95	15190.80
	Event Rate (%/yr)	1.95	1.51	1.68
	HR (95% CI)	1.16 (0.983, 1.375)	0.90 (0.754, 1.077)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	6	6	3
	Subj Yr Expo	244.41	249.82	218.44
	Event Rate (%/yr)	2.45	2.40	1.37
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	67	47	63
	Subj Yr Expo	2566.55	2566.13	2514.54
	Event Rate (%/yr)	2.61	1.83	2.51
	HR (95% CI)	1.03 (0.733, 1.459)	0.73 (0.502, 1.070)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	3	0	1
	Subj Yr Expo	53.54	36.93	38.26
	Event Rate (%/yr)	5.60	0.00	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	6.02	8.96	0.90
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	10	8	14
	Subj Yr Expo	662.08	687.44	670.70
	Event Rate (%/yr)	1.51	1.16	2.09
	HR (95% CI)	0.71 (0.317, 1.577)	0.56 (0.237, 1.338)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 46: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	4	2	1
	Subj Yr Expo	131.53	142.80	155.93
	Event Rate (%/yr)	3.04	1.40	0.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	55	44	51
	Subj Yr Expo	3409.33	3411.13	3354.66
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.29	1.52
	HR (95% CI)	1.06 (0.724, 1.547)	0.83 (0.555, 1.246)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	143	104	119
	Subj Yr Expo	4533.11	4556.34	4455.33
	Event Rate (%/yr)	3.15	2.28	2.67
	HR (95% CI)	1.18 (0.925, 1.504)	0.86 (0.658, 1.114)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	239	188	217
	Subj Yr Expo	14173.94	14267.88	14178.32
	Event Rate (%/yr)	1.69	1.32	1.53
	HR (95% CI)	1.10 (0.918, 1.326)	0.86 (0.709, 1.048)	
	p-value for the interaction	0.6763	0.9700	

Source data: DM, BASECRF, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	3	4	3
	Subj Yr Expo	93.25	165.81	115.01
	Event Rate (%/yr)	3.22	2.41	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	107	76	87
	Subj Yr Expo	3234.43	3320.33	3243.33
	Event Rate (%/yr)	3.31	2.29	2.68
	HR (95% CI)	1.24 (0.932, 1.640)	0.86 (0.632, 1.169)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	167	121	176
	Subj Yr Expo	8170.54	8126.72	8078.75
	Event Rate (%/yr)	2.04	1.49	2.18
	HR (95% CI)	0.93 (0.749, 1.145)	0.68 (0.538, 0.854)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	105	91	70
	Subj Yr Expo	7208.84	7211.36	7196.55
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.26	0.97
	HR (95% CI)	1.51 (1.118, 2.047)	1.31 (0.958, 1.787)	
	p-value for the interaction	0.0279	0.0042	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	19	15	9
	Subj Yr Expo	639.93	651.90	595.74
	Event Rate (%/yr)	2.97	2.30	1.51
	HR (95% CI)	1.92 (0.860, 4.269)	1.56 (0.685, 3.552)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	363	277	327
	Subj Yr Expo	18067.13	18172.33	18037.91
	Event Rate (%/yr)	2.01	1.52	1.81
	HR (95% CI)	1.11 (0.954, 1.286)	0.84 (0.716, 0.986)	
	p-value for the interaction	0.1869	0.1500	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	3	1	2
	Subj Yr Expo	27.64	24.47	35.46
	Event Rate (%/yr)	10.85	4.09	5.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	379	291	334
	Subj Yr Expo	18679.42	18799.75	18598.19
	Event Rate (%/yr)	2.03	1.55	1.80
	HR (95% CI)	1.13 (0.973, 1.306)	0.86 (0.736, 1.008)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	61	44	50
	Subj Yr Expo	1752.03	1725.93	1712.28
	Event Rate (%/yr)	3.48	2.55	2.92
	HR (95% CI)	1.19 (0.819, 1.730)	0.88 (0.585, 1.315)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	321	248	286
	Subj Yr Expo	16955.03	17098.29	16921.37
	Event Rate (%/yr)	1.89	1.45	1.69
	HR (95% CI)	1.12 (0.954, 1.312)	0.86 (0.724, 1.017)	
	p-value for the interaction	0.7728	0.9438	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	149	112	158
	Subj Yr Expo	7522.86	7593.68	7446.62
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.47	2.12
	HR (95% CI)	0.92 (0.735, 1.152)	0.70 (0.547, 0.888)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	233	180	178
	Subj Yr Expo	11181.31	11230.55	11187.03
	Event Rate (%/yr)	2.08	1.60	1.59
	HR (95% CI)	1.32 (1.083, 1.599)	1.00 (0.816, 1.235)	
	p-value for the interaction	0.0187	0.0253	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	246	193	216
	Subj Yr Expo	14758.69	14766.92	14655.83
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.31	1.47
	HR (95% CI)	1.13 (0.940, 1.355)	0.89 (0.729, 1.075)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	136	99	120
	Subj Yr Expo	3948.36	4057.30	3977.82
	Event Rate (%/yr)	3.44	2.44	3.02
	HR (95% CI)	1.14 (0.892, 1.457)	0.81 (0.619, 1.054)	
	p-value for the interaction	0.9590	0.5769	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	133	105	110
	Subj Yr Expo	9074.60	8960.12	9144.30
	Event Rate (%/yr)	1.47	1.17	1.20
	HR (95% CI)	1.21 (0.944, 1.563)	0.97 (0.743, 1.268)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	248	187	226
	Subj Yr Expo	9615.72	9849.60	9475.33
	Event Rate (%/yr)	2.58	1.90	2.39
	HR (95% CI)	1.08 (0.903, 1.296)	0.80 (0.657, 0.968)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	112	88	106
	Subj Yr Expo	5667.36	5792.30	5497.51
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.52	1.93
	HR (95% CI)	1.03 (0.787, 1.339)	0.79 (0.596, 1.048)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	94	61	78
	Subj Yr Expo	2756.69	2872.22	2733.73
	Event Rate (%/yr)	3.41	2.12	2.85
	HR (95% CI)	1.19 (0.882, 1.607)	0.74 (0.527, 1.031)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	36	30	35
	Subj Yr Expo	983.51	987.93	1042.18
	Event Rate (%/yr)	3.66	3.04	3.36
	HR (95% CI)	1.09 (0.687, 1.742)	0.94 (0.575, 1.530)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	6	8	7
	Subj Yr Expo	208.16	197.15	201.91
	Event Rate (%/yr)	2.88	4.06	3.47
	HR (95% CI)	0.83 (0.272, 2.542)	1.14 (0.398, 3.249)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS2*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	165	124	145
	Subj Yr Expo	5150.52	5113.36	5070.91
	Event Rate (%/yr)	3.20	2.43	2.86
	HR (95% CI)	1.10 (0.882, 1.379)	0.85 (0.668, 1.079)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	217	168	191
	Subj Yr Expo	13556.54	13710.86	13562.74
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.23	1.41
	HR (95% CI)	1.14 (0.939, 1.385)	0.87 (0.706, 1.069)	
	p-value for the interaction	0.8256	0.8801	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	133	85	112
	Subj Yr Expo	3317.86	3337.28	3320.57
	Event Rate (%/yr)	4.01	2.55	3.37
	HR (95% CI)	1.18 (0.917, 1.516)	0.76 (0.574, 1.009)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	249	207	224
	Subj Yr Expo	15386.89	15486.95	15313.08
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.34	1.46
	HR (95% CI)	1.10 (0.920, 1.321)	0.91 (0.754, 1.100)	
	p-value for the interaction	0.6423	0.2999	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	42	52	46
	Subj Yr Expo	2171.82	2173.54	2083.85
	Event Rate (%/yr)	1.93	2.39	2.21
	HR (95% CI)	0.85 (0.556, 1.287)	1.07 (0.719, 1.589)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	340	240	290
	Subj Yr Expo	16535.24	16650.69	16549.80
	Event Rate (%/yr)	2.06	1.44	1.75
	HR (95% CI)	1.18 (1.009, 1.380)	0.82 (0.695, 0.979)	
	p-value for the interaction	0.1415	0.2386	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	200	170	193
	Subj Yr Expo	10446.95	10812.01	10606.80
	Event Rate (%/yr)	1.91	1.57	1.82
	HR (95% CI)	1.06 (0.869, 1.291)	0.86 (0.701, 1.059)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	182	122	143
	Subj Yr Expo	8260.11	8012.21	8026.85
	Event Rate (%/yr)	2.20	1.52	1.78
	HR (95% CI)	1.21 (0.971, 1.506)	0.86 (0.675, 1.096)	
	p-value for the interaction	0.3666	0.9851	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	349	263	315
	Subj Yr Expo	17514.36	17661.07	17465.84
	Event Rate (%/yr)	1.99	1.49	1.80
	HR (95% CI)	1.10 (0.945, 1.282)	0.83 (0.701, 0.973)	
No	M	457	444	446
	# of Events	33	29	21
	Subj Yr Expo	1192.70	1163.16	1167.81
	Event Rate (%/yr)	2.77	2.49	1.80
	HR (95% CI)	1.57 (0.914, 2.714)	1.41 (0.802, 2.481)	
	p-value for the interaction	0.2261	0.0892	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	130	95	102
	Subj Yr Expo	6804.69	6814.57	6706.32
	Event Rate (%/yr)	1.91	1.39	1.52
	HR (95% CI)	1.25 (0.966, 1.624)	0.92 (0.699, 1.224)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	252	197	234
	Subj Yr Expo	11902.37	12009.66	11927.33
	Event Rate (%/yr)	2.12	1.64	1.96
	HR (95% CI)	1.07 (0.899, 1.284)	0.84 (0.693, 1.012)	
	p-value for the interaction	0.3424	0.0592	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Type of Atrial Fibrillation				
Paroxysmal	M	1827	1747	1774
	# of Events	82	73	59
	Subj Yr Expo	4951.38	4722.75	4810.54
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.55	1.23
	HR (95% CI)	1.33 (0.952, 1.863)	1.27 (0.899, 1.788)	
Persistent	M	1581	1645	1624
	# of Events	81	69	85
	Subj Yr Expo	4180.72	4396.91	4249.93
	Event Rate (%/yr)	1.94	1.57	2.00
	HR (95% CI)	0.97 (0.716, 1.325)	0.80 (0.584, 1.105)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Type of Atrial Fibrillation (cont'd)				
Permanent	M	3593	3620	3612
	# of Events	219	150	192
	Subj Yr Expo	9572.14	9704.56	9567.92
	Event Rate (%/yr)	2.29	1.55	2.01
	HR (95% CI)	1.14 (0.940, 1.384)	0.76 (0.614, 0.942)	
	p-value for the interaction	0.3892	0.0416	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 60: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.2: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	70	54	66
	Subj Yr Expo	4281.90	4363.00	4281.28
	Event Rate (%/yr)	1.63	1.24	1.54
	HR (95% CI)	1.05 (0.754, 1.475)	0.79 (0.554, 1.139)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	60	46	54
	Subj Yr Expo	3610.34	3633.65	3589.10
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.27	1.50
	HR (95% CI)	1.10 (0.760, 1.581)	0.83 (0.559, 1.230)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	46	34	53
	Subj Yr Expo	2182.54	2175.15	2118.41
	Event Rate (%/yr)	2.11	1.56	2.50
	HR (95% CI)	0.84 (0.567, 1.244)	0.63 (0.407, 0.966)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	55	52	43
	Subj Yr Expo	2818.20	2813.03	2792.68
	Event Rate (%/yr)	1.95	1.85	1.54
	HR (95% CI)	1.26 (0.848, 1.885)	1.20 (0.804, 1.803)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	139	97	104
	Subj Yr Expo	6461.43	6477.35	6496.87
	Event Rate (%/yr)	2.15	1.50	1.60
	HR (95% CI)	1.35 (1.045, 1.739)	0.94 (0.710, 1.234)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	48	36	53
	Subj Yr Expo	2044.62	2066.02	2006.70
	Event Rate (%/yr)	2.35	1.74	2.64
	HR (95% CI)	0.88 (0.596, 1.301)	0.66 (0.432, 1.008)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	24	19	17
	Subj Yr Expo	918.37	929.67	937.71
	Event Rate (%/yr)	2.61	2.04	1.81
	HR (95% CI)	1.44 (0.773, 2.668)	1.13 (0.589, 2.170)	
	p-value for the interaction	0.2398	0.1853	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	189	139	176
	Subj Yr Expo	6971.65	7014.86	6910.86
	Event Rate (%/yr)	2.71	1.98	2.55
	HR (95% CI)	1.05 (0.858, 1.294)	0.78 (0.621, 0.969)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	193	153	160
	Subj Yr Expo	11735.41	11809.36	11722.79
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.30	1.36
	HR (95% CI)	1.21 (0.983, 1.496)	0.95 (0.762, 1.188)	
	p-value for the interaction	0.3382	0.2017	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	68	35	39
	Subj Yr Expo	1440.49	1315.74	1338.97
	Event Rate (%/yr)	4.72	2.66	2.91
	HR (95% CI)	1.60 (1.077, 2.369)	0.94 (0.592, 1.478)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	314	257	297
	Subj Yr Expo	17266.57	17508.48	17294.68
	Event Rate (%/yr)	1.82	1.47	1.72
	HR (95% CI)	1.06 (0.903, 1.240)	0.85 (0.721, 1.007)	
	p-value for the interaction	0.0607	0.7094	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	52	27	29
	Subj Yr Expo	1088.24	1004.73	995.18
	Event Rate (%/yr)	4.78	2.69	2.91
	HR (95% CI)	1.60 (1.010, 2.524)	0.91 (0.539, 1.546)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	330	265	307
	Subj Yr Expo	17618.82	17819.49	17638.48
	Event Rate (%/yr)	1.87	1.49	1.74
	HR (95% CI)	1.08 (0.921, 1.256)	0.85 (0.725, 1.007)	
	p-value for the interaction	0.1044	0.8125	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	236	175	205
	Subj Yr Expo	11636.80	11384.74	11554.08
	Event Rate (%/yr)	2.03	1.54	1.77
	HR (95% CI)	1.13 (0.937, 1.362)	0.86 (0.704, 1.055)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	146	117	131
	Subj Yr Expo	7070.25	7439.48	7079.57
	Event Rate (%/yr)	2.06	1.57	1.85
	HR (95% CI)	1.13 (0.895, 1.435)	0.86 (0.667, 1.098)	
	p-value for the interaction	0.9891	0.9596	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	57	40	44
	Subj Yr Expo	2982.87	3074.27	3391.59
	Event Rate (%/yr)	1.91	1.30	1.30
	HR (95% CI)	1.52 (1.029, 2.258)	1.01 (0.661, 1.555)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	325	252	292
	Subj Yr Expo	15724.19	15749.95	15242.06
	Event Rate (%/yr)	2.07	1.60	1.92
	HR (95% CI)	1.07 (0.916, 1.257)	0.83 (0.704, 0.986)	
	p-value for the interaction	0.1284	0.4131	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	27	21	10
	Subj Yr Expo	930.97	872.22	912.50
	Event Rate (%/yr)	2.90	2.41	1.10
	HR (95% CI)	2.47 (1.179, 5.154)	2.12 (0.992, 4.513)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	355	271	326
	Subj Yr Expo	17776.08	17952.00	17721.15
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.51	1.84
	HR (95% CI)	1.09 (0.935, 1.263)	0.82 (0.699, 0.965)	
	p-value for the interaction	0.0284	0.0157	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	21.06	31.68	26.09
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	382	292	336
	Subj Yr Expo	18686.00	18792.54	18607.56
	Event Rate (%/yr)	2.04	1.55	1.81
	HR (95% CI)	1.13 (0.975, 1.308)	0.86 (0.735, 1.006)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	47	42	56
	Subj Yr Expo	3270.83	3199.52	3215.69
	Event Rate (%/yr)	1.44	1.31	1.74
	HR (95% CI)	0.82 (0.559, 1.215)	0.75 (0.504, 1.123)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	335	250	280
	Subj Yr Expo	15436.23	15624.71	15417.96
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.60	1.82
	HR (95% CI)	1.19 (1.016, 1.396)	0.88 (0.742, 1.044)	
	p-value for the interaction	0.0848	0.4892	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	5	5	2
	Subj Yr Expo	332.48	368.99	351.43
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.36	0.57
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	377	287	334
	Subj Yr Expo	18374.58	18455.23	18282.23
	Event Rate (%/yr)	2.05	1.56	1.83
	HR (95% CI)	1.12 (0.967, 1.298)	0.85 (0.727, 0.997)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	308	235	280
	Subj Yr Expo	15431.88	15435.53	15305.29
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.52	1.83
	HR (95% CI)	1.09 (0.928, 1.283)	0.83 (0.701, 0.991)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	74	57	56
	Subj Yr Expo	3275.18	3388.70	3328.36
	Event Rate (%/yr)	2.26	1.68	1.68
	HR (95% CI)	1.32 (0.931, 1.862)	0.99 (0.683, 1.427)	
	p-value for the interaction	0.3225	0.4081	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	273	205	233
	Subj Yr Expo	13660.56	13741.80	13670.18
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.49	1.70
	HR (95% CI)	1.18 (0.991, 1.406)	0.88 (0.727, 1.059)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	109	87	103
	Subj Yr Expo	5046.50	5082.43	4963.47
	Event Rate (%/yr)	2.16	1.71	2.08
	HR (95% CI)	1.00 (0.767, 1.312)	0.81 (0.610, 1.082)	
	p-value for the interaction	0.3336	0.6690	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.11: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Center-Level INR TTR
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3273	3277	3402
	# of Events	167	125	141
	Subj Yr Expo	8855.04	8901.08	9202.32
	Event Rate (%/yr)	1.89	1.40	1.53
	HR (95% CI)	1.24 (0.992, 1.553)	0.91 (0.719, 1.163)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3509	3517	3602
	# of Events	201	159	195
	Subj Yr Expo	9282.92	9341.41	9414.68
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.70	2.07
	HR (95% CI)	1.03 (0.843, 1.251)	0.82 (0.667, 1.015)	
	p-value for the interaction	0.2122	0.5159	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Centers with TTR >= 60%	M	4990	4960	5191
	# of Events	266	208	226
	Subj Yr Expo	13424.54	13386.70	13967.35
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.55	1.62
	HR (95% CI)	1.23 (1.030, 1.469)	0.96 (0.795, 1.159)	
Centers with TTR < 60%	M	1792	1834	1813
	# of Events	102	76	110
	Subj Yr Expo	4713.42	4855.78	4649.64
	Event Rate (%/yr)	2.16	1.57	2.37
	HR (95% CI)	0.90 (0.683, 1.172)	0.66 (0.495, 0.888)	
	p-value for the interaction	0.0525	0.0361	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1406	1413	1406
	# of Events	81	65	84
	Subj Yr Expo	3710.92	3727.69	3603.04
	Event Rate (%/yr)	2.18	1.74	2.33
	HR (95% CI)	0.89 (0.658, 1.211)	0.74 (0.537, 1.028)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2103	2104	2196
	# of Events	120	94	111
	Subj Yr Expo	5572.00	5613.71	5811.63
	Event Rate (%/yr)	2.15	1.67	1.91
	HR (95% CI)	1.13 (0.875, 1.468)	0.88 (0.670, 1.161)	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1906	1908	2038
	# of Events	100	70	91
	Subj Yr Expo	5108.17	5159.41	5478.56
	Event Rate (%/yr)	1.96	1.36	1.66
	HR (95% CI)	1.18 (0.890, 1.571)	0.82 (0.600, 1.118)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1367	1369	1364
	# of Events	67	55	50
	Subj Yr Expo	3746.87	3741.67	3723.76
	Event Rate (%/yr)	1.79	1.47	1.34
	HR (95% CI)	1.35 (0.936, 1.949)	1.08 (0.737, 1.585)	
	p-value for the interaction	0.3238	0.5028	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, INR = International Normalized Ratio, TTR = Time in Therapeutic Range, M = Number of subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.17: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2009	2060	2083
	# of Events	105	83	121
	Subj Yr Expo	5352.06	5495.73	5463.53
	Event Rate (%/yr)	1.96	1.51	2.21
	HR (95% CI)	0.89 (0.682, 1.149)	0.69 (0.519, 0.908)	
No	M	4993	4952	4929
	# of Events	277	209	215
	Subj Yr Expo	13355.00	13328.49	13170.12
	Event Rate (%/yr)	2.07	1.57	1.63
	HR (95% CI)	1.27 (1.061, 1.515)	0.96 (0.791, 1.158)	
	p-value for the interaction	0.0249	0.0548	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.17: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	146	172	163
	# of Events	13	10	9
	Subj Yr Expo	372.12	427.06	398.03
	Event Rate (%/yr)	3.49	2.34	2.26
	HR (95% CI)	1.55 (0.666, 3.603)	1.06 (0.435, 2.589)	
No	M	6856	6840	6849
	# of Events	369	282	327
	Subj Yr Expo	18334.93	18397.17	18235.62
	Event Rate (%/yr)	2.01	1.53	1.79
	HR (95% CI)	1.12 (0.965, 1.300)	0.85 (0.729, 1.002)	
	p-value for the interaction	0.5016	0.6964	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thenopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.17: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Clopidogrel				
Yes	M	137	160	147
	# of Events	13	9	8
	Subj Yr Expo	348.01	388.18	351.58
	Event Rate (%/yr)	3.74	2.32	2.28
	HR (95% CI)	1.64 (0.683, 3.916)	1.05 (0.407, 2.718)	
No	M	6865	6852	6865
	# of Events	369	283	328
	Subj Yr Expo	18359.05	18436.04	18282.07
	Event Rate (%/yr)	2.01	1.54	1.79
	HR (95% CI)	1.12 (0.963, 1.297)	0.85 (0.729, 1.002)	
	p-value for the interaction	0.4335	0.6985	

Source data: DM, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidrogel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.17: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Ticlopidine				
Yes	M	8	12	16
	# of Events	0	1	1
	Subj Yr Expo	21.65	38.87	46.45
	Event Rate (%/yr)	0.00	2.57	2.15
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6994	7000	6996
	# of Events	382	291	335
	Subj Yr Expo	18685.41	18785.35	18587.20
	Event Rate (%/yr)	2.04	1.55	1.80
	HR (95% CI)	1.13 (0.977, 1.310)	0.86 (0.735, 1.006)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.17: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Prasugrel				
Yes	M	1	0	0
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	2.47	-	-
	Event Rate (%/yr)	0.00	-	-
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	7001	7012	7012
	# of Events	382	292	336
	Subj Yr Expo	18704.59	18824.22	18633.65
	Event Rate (%/yr)	2.04	1.55	1.80
	HR (95% CI)	1.13 (0.976, 1.308)	0.86 (0.735, 1.006)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.2.3 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf mITT-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Figure 14.2.5.16

Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Age (years)				
<75	107/ 4174 (1.10)	117/ 4207 (1.19)		0.0865
>=75	75/ 2838 (1.31)	115/ 2805 (2.02)		
Gender				
Male	115/ 4353 (1.16)	144/ 4383 (1.46)		0.9071
Female	67/ 2659 (1.21)	88/ 2629 (1.55)		
Race				
Caucasian	144/ 5679 (1.15)	171/ 5679 (1.35)		
Black	2/ 96 (1.06)	1/ 88 (0.60)		
Asian	30/ 956 (1.41)	48/ 963 (2.30)		
AIAN	0/ 13 (0.00)	1/ 16 (3.10)		
NHPI	0/ 3 (0.00)	0/ 1 (0.00)		
Other	6/ 265 (1.03)	11/ 265 (2.00)		
Dose Adjusted At Rand				
Yes	62/ 1776 (1.79)	77/ 1780 (2.21)		0.8484
No	120/ 5236 (1.00)	155/ 5232 (1.29)		

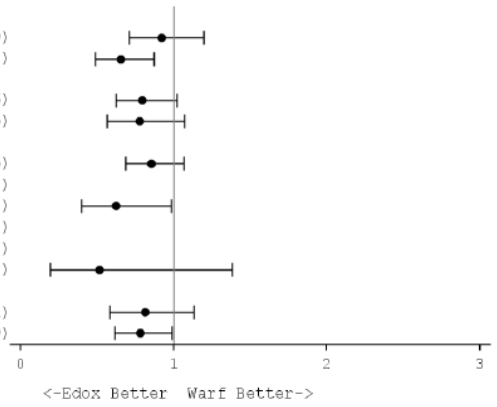


Figure 14.2.5.16

Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CrCL (mL/min)				
<30	2/ 70 (3.31)	1/ 51 (1.83)		0.0002
30 - <=50	43/ 1302 (1.72)	49/ 1305 (1.97)		
>50 - <80	71/ 3007 (1.07)	135/ 3048 (2.00)		
>=80	66/ 2633 (1.06)	47/ 2608 (0.76)		
Verap/Quin Use At Rand				
Yes	10/ 241 (1.83)	3/ 222 (0.58)		
No	172/ 6771 (1.15)	229/ 6790 (1.53)		
Weight (kg)				
<=40	0/ 11 (0.00)	0/ 16 (0.00)		
>40	182/ 7001 (1.18)	232/ 6996 (1.50)		
<=60	27/ 681 (2.06)	32/ 698 (2.41)		0.7297
>60	155/ 6331 (1.10)	200/ 6314 (1.41)		
VKA Use At Rand				
Naive	77/ 2879 (1.26)	107/ 2888 (1.77)		0.3545
Experienced	105/ 4133 (1.13)	125/ 4124 (1.32)		

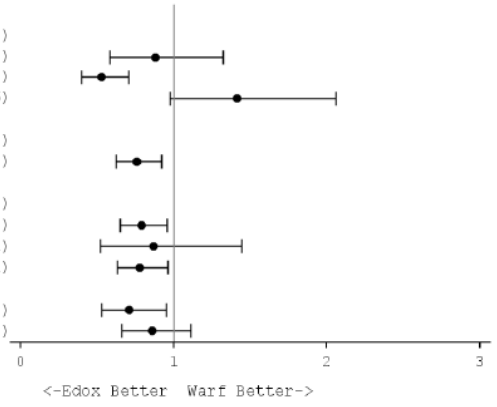


Figure 14.2.5.16

Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
CHADS2 Score				
<=3	120/ 5406 (0.98)	147/ 5427 (1.20)		0.5574
>3	62/ 1606 (1.91)	85/ 1585 (2.62)		
=2	68/ 3223 (0.91)	72/ 3321 (0.94)		
>=3	114/ 3784 (1.43)	160/ 3686 (2.05)		
Prior Stroke/TIA				
Yes	81/ 1968 (1.90)	107/ 1983 (2.51)		0.7440
No	101/ 5044 (0.90)	125/ 5029 (1.11)		
Prior Stroke				
Yes	57/ 1291 (2.03)	84/ 1321 (2.98)		0.3267
No	125/ 5721 (0.99)	148/ 5691 (1.17)		
Prior TIA				
Yes	33/ 836 (1.84)	32/ 793 (1.85)		0.3338
No	149/ 6176 (1.09)	200/ 6219 (1.45)		
Prior CHF				
Yes	104/ 4086 (1.17)	127/ 4038 (1.44)		0.7656
No	78/ 2926 (1.19)	105/ 2974 (1.57)		

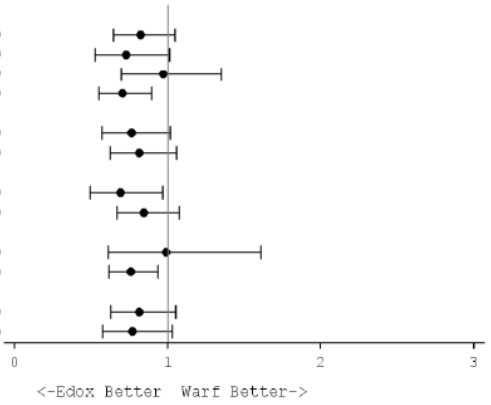
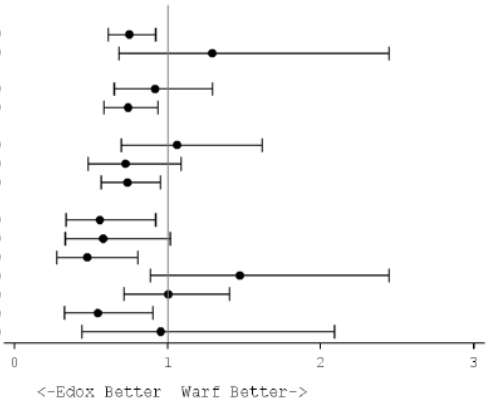


Figure 14.2.5.16

Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Prior Hypertension				
Yes	160/ 6568 (1.11)	215/ 6566 (1.47)		0.1239
No	22/ 444 (2.28)	17/ 446 (1.83)		
Prior Diabetes				
Yes	62/ 2550 (1.12)	69/ 2516 (1.23)		0.3231
No	120/ 4462 (1.21)	163/ 4496 (1.64)		
Type of AF				
Paroxysmal	44/ 1747 (1.17)	43/ 1774 (1.10)		0.2988
Persistent	39/ 1645 (1.10)	56/ 1624 (1.58)		
Permanent	99/ 3620 (1.22)	133/ 3612 (1.65)		
Region				
North America	23/ 1559 (0.67)	42/ 1556 (1.21)		0.0087
USA	19/ 1288 (0.67)	34/ 1297 (1.16)		
Latin America	20/ 884 (1.09)	42/ 885 (2.33)		
Western Europe	37/ 1075 (1.67)	25/ 1070 (1.13)		
Eastern Europe	67/ 2374 (1.22)	68/ 2378 (1.22)		
Asia/Pac and SA	23/ 784 (1.39)	42/ 786 (2.60)		
Japan	12/ 336 (1.47)	13/ 337 (1.56)		



Source data: Table 14.2.5.1 (TSUB100)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, AF = Atrial Fibrillation, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).

Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.

Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 79: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Figure 14.2.5.22
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Aspirin				
Yes	92/ 2636 (1.67)	124/ 2626 (2.25)		0.5140
No	90/ 4376 (0.91)	108/ 4386 (1.08)		
Antiplate Excl Aspirin				
Yes	24/ 500 (2.39)	30/ 518 (2.86)		0.7416
No	158/ 6512 (1.09)	202/ 6494 (1.40)		
Thienopyridines				
Yes	18/ 383 (2.45)	22/ 388 (2.89)		0.7781
No	164/ 6629 (1.12)	210/ 6624 (1.42)		
Lipid Lowering Agents				
Yes	107/ 4185 (1.13)	149/ 4279 (1.53)		0.3826
No	75/ 2827 (1.26)	83/ 2733 (1.44)		
NSAIDs				
Yes	27/ 1089 (0.98)	34/ 1208 (1.13)		0.6683
No	155/ 5923 (1.22)	198/ 5804 (1.58)		

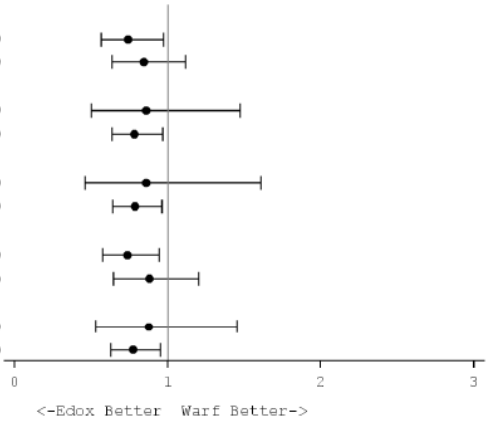
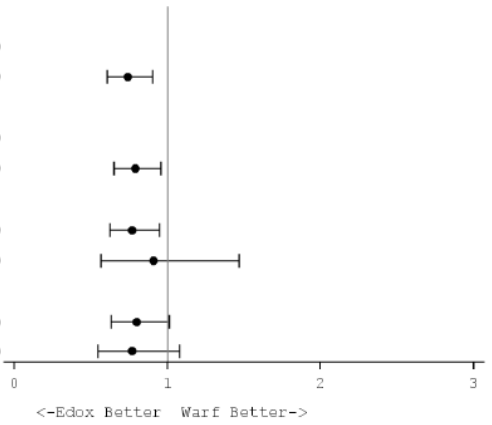


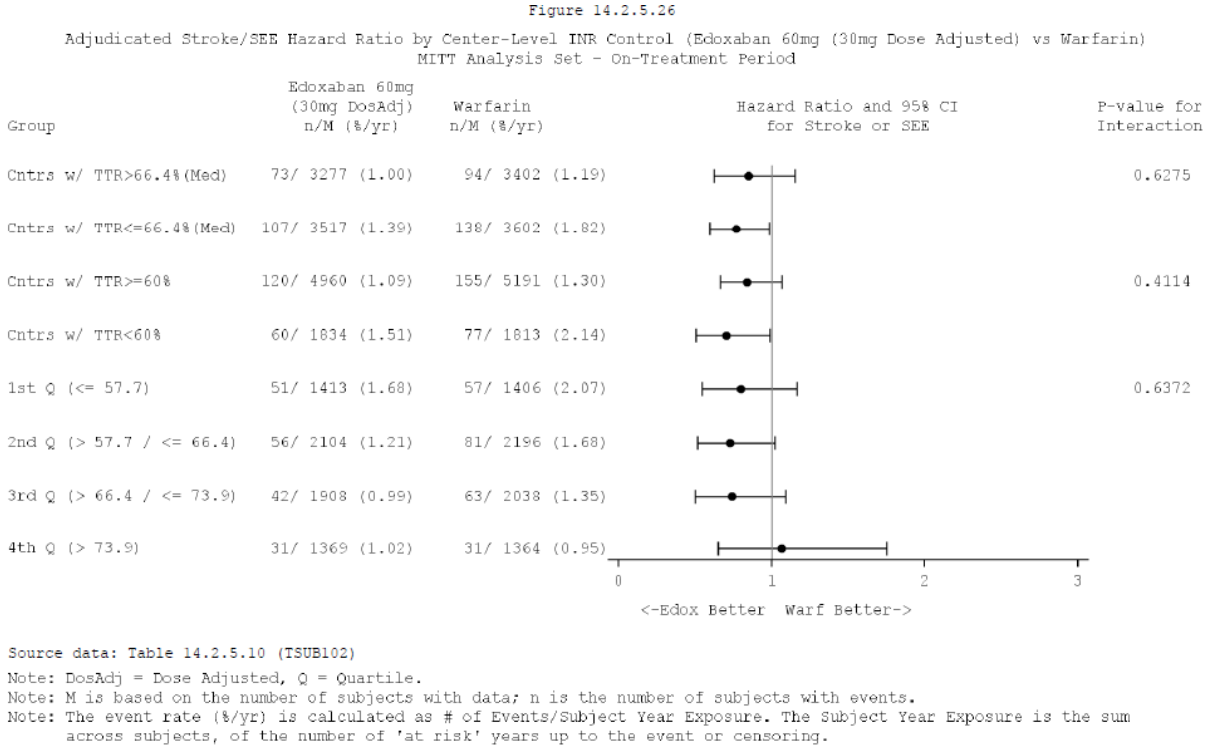
Figure 14.2.5.22
Adjudicated Stroke/SEE Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Verapamil				
Yes	14/ 325 (1.91)	4/ 332 (0.51)		
No	168/ 6687 (1.14)	228/ 6680 (1.55)		
Quinidine				
Yes	0/ 12 (0.00)	0/ 8 (0.00)		
No	182/ 7000 (1.18)	232/ 7004 (1.50)		
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	150/ 5744 (1.17)	197/ 5731 (1.53)		0.5307
No	32/ 1268 (1.23)	35/ 1281 (1.34)		
Diuretics				
Yes	124/ 5142 (1.09)	157/ 5163 (1.37)		0.8500
No	58/ 1870 (1.42)	75/ 1849 (1.85)		



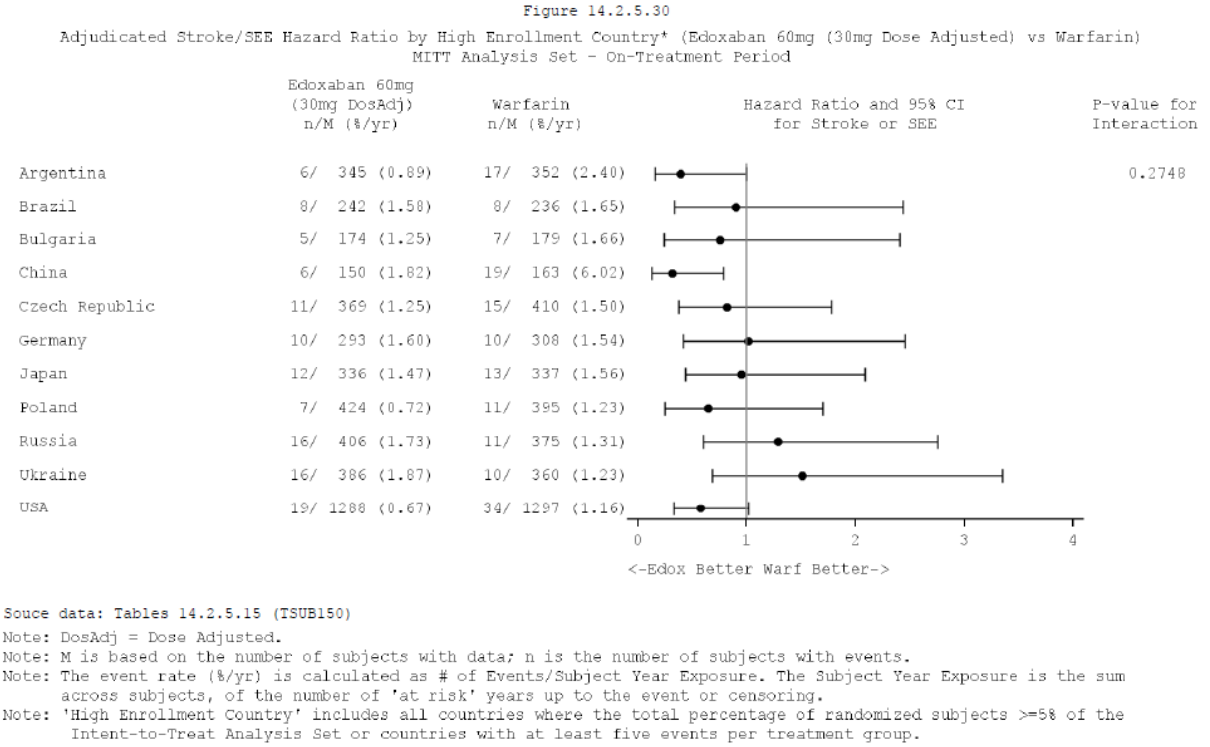
Source data: Table 14.2.5.6 (TSUB101)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplate Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 80: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode



Source data: Table 14.2.5.10 (TSUB102)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, Q = Quartile.
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 81: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode



Souce data: Tables 14.2.5.15 (TSUB150)
Note: DosAdj = Dose Adjusted.
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.
Note: 'High Enrollment Country' includes all countries where the total percentage of randomized subjects >=5% of the Intent-to-Treat Analysis Set or countries with at least five events per treatment group.

Abbildung 82: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	144	107	117
	Subj Yr Expo	9853.20	9723.25	9815.30
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.10	1.19
	HR (95% CI)	1.21 (0.947, 1.545)	0.92 (0.708, 1.196)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	109	75	115
	Subj Yr Expo	5902.37	5715.01	5697.02
	Event Rate (%/yr)	1.85	1.31	2.02
	HR (95% CI)	0.92 (0.710, 1.200)	0.65 (0.487, 0.873)	
	p-value for the interaction	0.1397	0.0865	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	144	115	144
	Subj Yr Expo	9698.92	9917.25	9834.38
	Event Rate (%/yr)	1.48	1.16	1.46
	HR (95% CI)	1.02 (0.807, 1.281)	0.80 (0.623, 1.017)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	109	67	88
	Subj Yr Expo	6056.65	5521.01	5677.94
	Event Rate (%/yr)	1.80	1.21	1.55
	HR (95% CI)	1.16 (0.875, 1.535)	0.78 (0.565, 1.068)	
	p-value for the interaction	0.4794	0.9071	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	201	144	171
	Subj Yr Expo	12791.14	12505.76	12678.02
	Event Rate (%/yr)	1.57	1.15	1.35
	HR (95% CI)	1.16 (0.948, 1.426)	0.85 (0.684, 1.065)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	2	2	1
	Subj Yr Expo	190.57	188.73	165.48
	Event Rate (%/yr)	1.05	1.06	0.60
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	43	30	48
	Subj Yr Expo	2174.57	2123.17	2085.76
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.41	2.30
	HR (95% CI)	0.86 (0.570, 1.298)	0.62 (0.396, 0.985)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	2	0	1
	Subj Yr Expo	39.94	27.54	32.25
	Event Rate (%/yr)	5.01	0.00	3.10
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	4.72	8.94	0.90
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	5	6	11
	Subj Yr Expo	551.82	584.11	549.91
	Event Rate (%/yr)	0.91	1.03	2.00
	HR (95% CI)	0.45 (0.157, 1.285)	0.51 (0.192, 1.381)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	3	0	1
	Subj Yr Expo	101.79	113.34	120.03
	Event Rate (%/yr)	2.95	0.00	0.83
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	29	19	32
	Subj Yr Expo	2740.82	2652.52	2754.47
	Event Rate (%/yr)	1.06	0.72	1.16
	HR (95% CI)	0.92 (0.554, 1.514)	0.61 (0.347, 1.081)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	85	62	77
	Subj Yr Expo	3603.07	3472.46	3478.47
	Event Rate (%/yr)	2.36	1.79	2.21
	HR (95% CI)	1.07 (0.787, 1.459)	0.81 (0.580, 1.132)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	168	120	155
	Subj Yr Expo	12152.50	11965.80	12033.85
	Event Rate (%/yr)	1.38	1.00	1.29
	HR (95% CI)	1.07 (0.863, 1.335)	0.78 (0.613, 0.988)	
	p-value for the interaction	0.9872	0.8484	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 87: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	2	2	1
	Subj Yr Expo	38.51	60.43	54.54
	Event Rate (%/yr)	5.19	3.31	1.83
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	58	43	49
	Subj Yr Expo	2501.80	2506.22	2493.38
	Event Rate (%/yr)	2.32	1.72	1.97
	HR (95% CI)	1.18 (0.810, 1.727)	0.88 (0.583, 1.321)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	116	71	135
	Subj Yr Expo	6954.89	6655.92	6762.32
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.07	2.00
	HR (95% CI)	0.82 (0.642, 1.055)	0.53 (0.397, 0.704)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	77	66	47
	Subj Yr Expo	6260.38	6215.69	6202.08
	Event Rate (%/yr)	1.23	1.06	0.76
	HR (95% CI)	1.64 (1.140, 2.356)	1.41 (0.972, 2.056)	
	p-value for the interaction	0.0077	0.0002	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 88: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	16	10	3
	Subj Yr Expo	529.41	545.85	513.09
	Event Rate (%/yr)	3.02	1.83	0.58
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	237	172	229
	Subj Yr Expo	15226.16	14892.41	14999.24
	Event Rate (%/yr)	1.56	1.15	1.53
	HR (95% CI)	1.02 (0.850, 1.222)	0.76 (0.621, 0.922)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 89: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	2	0	0
	Subj Yr Expo	21.71	17.61	28.46
	Event Rate (%/yr)	9.21	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	251	182	232
	Subj Yr Expo	15733.86	15420.65	15483.86
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.18	1.50
	HR (95% CI)	1.06 (0.889, 1.271)	0.79 (0.649, 0.957)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	37	27	32
	Subj Yr Expo	1395.43	1307.77	1325.22
	Event Rate (%/yr)	2.65	2.06	2.41
	HR (95% CI)	1.11 (0.689, 1.777)	0.87 (0.519, 1.442)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	216	155	200
	Subj Yr Expo	14360.13	14130.49	14187.10
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.10	1.41
	HR (95% CI)	1.07 (0.880, 1.293)	0.78 (0.631, 0.960)	
	p-value for the interaction	0.8947	0.7297	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 90: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	104	77	107
	Subj Yr Expo	6254.03	6122.68	6044.50
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.26	1.77
	HR (95% CI)	0.92 (0.705, 1.211)	0.71 (0.529, 0.952)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	149	105	125
	Subj Yr Expo	9498.74	9315.58	9467.82
	Event Rate (%/yr)	1.57	1.13	1.32
	HR (95% CI)	1.20 (0.945, 1.521)	0.86 (0.660, 1.109)	
	p-value for the interaction	0.1565	0.3545	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 91: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	161	120	147
	Subj Yr Expo	12505.42	12188.61	12264.79
	Event Rate (%/yr)	1.29	0.98	1.20
	HR (95% CI)	1.07 (0.856, 1.339)	0.82 (0.646, 1.046)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	92	62	85
	Subj Yr Expo	3250.14	3249.65	3247.53
	Event Rate (%/yr)	2.83	1.91	2.62
	HR (95% CI)	1.08 (0.806, 1.453)	0.73 (0.525, 1.010)	
	p-value for the interaction	0.9573	0.5574	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	83	68	72
	Subj Yr Expo	7707.87	7482.99	7700.47
	Event Rate (%/yr)	1.08	0.91	0.94
	HR (95% CI)	1.15 (0.835, 1.570)	0.97 (0.696, 1.350)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	170	114	160
	Subj Yr Expo	8034.92	7945.97	7804.54
	Event Rate (%/yr)	2.12	1.43	2.05
	HR (95% CI)	1.04 (0.834, 1.285)	0.70 (0.552, 0.893)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	78	52	75
	Subj Yr Expo	4784.78	4696.32	4557.01
	Event Rate (%/yr)	1.63	1.11	1.65
	HR (95% CI)	0.99 (0.724, 1.364)	0.68 (0.475, 0.965)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	67	42	58
	Subj Yr Expo	2280.08	2313.73	2245.03
	Event Rate (%/yr)	2.94	1.82	2.58
	HR (95% CI)	1.14 (0.799, 1.613)	0.70 (0.467, 1.035)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	21	17	23
	Subj Yr Expo	808.30	785.83	839.42
	Event Rate (%/yr)	2.60	2.16	2.74
	HR (95% CI)	0.95 (0.528, 1.723)	0.82 (0.440, 1.546)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	4	3	4
	Subj Yr Expo	161.76	150.09	163.09
	Event Rate (%/yr)	2.47	2.00	2.45
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 92: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS$_2$*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	118	81	107
	Subj Yr Expo	4325.92	4254.82	4270.02
	Event Rate (%/yr)	2.73	1.90	2.51
	HR (95% CI)	1.07 (0.827, 1.396)	0.76 (0.570, 1.016)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	135	101	125
	Subj Yr Expo	11429.65	11183.44	11242.30
	Event Rate (%/yr)	1.18	0.90	1.11
	HR (95% CI)	1.06 (0.834, 1.356)	0.81 (0.624, 1.055)	
	p-value for the interaction	0.9516	0.7440	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 93: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	95	57	84
	Subj Yr Expo	2783.00	2807.84	2820.35
	Event Rate (%/yr)	3.41	2.03	2.98
	HR (95% CI)	1.14 (0.850, 1.529)	0.69 (0.492, 0.964)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	158	125	148
	Subj Yr Expo	12970.28	12630.42	12691.97
	Event Rate (%/yr)	1.22	0.99	1.17
	HR (95% CI)	1.04 (0.830, 1.300)	0.85 (0.667, 1.073)	
	p-value for the interaction	0.6033	0.3267	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 94: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	30	33	32
	Subj Yr Expo	1817.82	1790.07	1732.29
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.84	1.85
	HR (95% CI)	0.87 (0.530, 1.437)	0.99 (0.607, 1.605)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	223	149	200
	Subj Yr Expo	13937.75	13648.19	13780.03
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.09	1.45
	HR (95% CI)	1.11 (0.918, 1.344)	0.76 (0.612, 0.936)	
	p-value for the interaction	0.3499	0.3338	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 95: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	134	104	127
	Subj Yr Expo	8805.16	8899.49	8810.22
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.17	1.44
	HR (95% CI)	1.07 (0.836, 1.360)	0.81 (0.626, 1.051)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	119	78	105
	Subj Yr Expo	6950.40	6538.77	6702.10
	Event Rate (%/yr)	1.71	1.19	1.57
	HR (95% CI)	1.07 (0.822, 1.390)	0.77 (0.571, 1.027)	
	p-value for the interaction	0.9853	0.7656	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 96: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	229	160	215
	Subj Yr Expo	14790.17	14473.48	14585.24
	Event Rate (%/yr)	1.55	1.11	1.47
	HR (95% CI)	1.05 (0.869, 1.261)	0.75 (0.611, 0.920)	
No	M	457	444	446
	# of Events	24	22	17
	Subj Yr Expo	965.40	964.79	927.08
	Event Rate (%/yr)	2.49	2.28	1.83
	HR (95% CI)	1.40 (0.750, 2.614)	1.29 (0.680, 2.446)	
	p-value for the interaction	0.3912	0.1239	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 97: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	89	62	69
	Subj Yr Expo	5765.71	5551.22	5600.84
	Event Rate (%/yr)	1.54	1.12	1.23
	HR (95% CI)	1.25 (0.913, 1.711)	0.91 (0.648, 1.290)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	164	120	163
	Subj Yr Expo	9989.85	9887.04	9911.48
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.21	1.64
	HR (95% CI)	0.99 (0.801, 1.236)	0.74 (0.583, 0.935)	
	p-value for the interaction	0.2404	0.3231	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 98: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Type of Atrial Fibrillation				
Paroxysmal	M	1827	1747	1774
	# of Events	58	44	43
	Subj Yr Expo	4060.67	3766.11	3899.53
	Event Rate (%/yr)	1.43	1.17	1.10
	HR (95% CI)	1.27 (0.857, 1.890)	1.06 (0.696, 1.615)	
Persistent	M	1581	1645	1624
	# of Events	56	39	56
	Subj Yr Expo	3547.83	3553.40	3552.37
	Event Rate (%/yr)	1.58	1.10	1.58
	HR (95% CI)	1.03 (0.704, 1.495)	0.72 (0.478, 1.087)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Type of Atrial Fibrillation (cont'd)				
Permanent	M	3593	3620	3612
	# of Events	139	99	133
	Subj Yr Expo	8145.89	8118.75	8056.39
	Event Rate (%/yr)	1.71	1.22	1.65
	HR (95% CI)	1.03 (0.815, 1.312)	0.73 (0.566, 0.952)	
	p-value for the interaction	0.6268	0.2988	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 99: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	39	23	42
	Subj Yr Expo	3465.70	3420.95	3483.10
	Event Rate (%/yr)	1.13	0.67	1.21
	HR (95% CI)	0.93 (0.599, 1.430)	0.55 (0.333, 0.921)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	33	19	34
	Subj Yr Expo	2898.01	2831.99	2940.88
	Event Rate (%/yr)	1.14	0.67	1.16
	HR (95% CI)	0.99 (0.612, 1.592)	0.58 (0.330, 1.014)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	34	20	42
	Subj Yr Expo	1865.85	1831.72	1803.82
	Event Rate (%/yr)	1.82	1.09	2.33
	HR (95% CI)	0.79 (0.505, 1.242)	0.47 (0.277, 0.805)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	40	37	25
	Subj Yr Expo	2281.37	2221.59	2215.68
	Event Rate (%/yr)	1.75	1.67	1.13
	HR (95% CI)	1.54 (0.934, 2.537)	1.47 (0.886, 2.445)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	94	67	68
	Subj Yr Expo	5623.50	5490.31	5557.27
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.22	1.22
	HR (95% CI)	1.38 (1.007, 1.882)	1.00 (0.714, 1.401)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	28	23	42
	Subj Yr Expo	1715.44	1658.08	1617.88
	Event Rate (%/yr)	1.63	1.39	2.60
	HR (95% CI)	0.62 (0.387, 1.006)	0.54 (0.326, 0.901)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	18	12	13
	Subj Yr Expo	803.71	815.62	834.57
	Event Rate (%/yr)	2.24	1.47	1.56
	HR (95% CI)	1.46 (0.716, 2.990)	0.95 (0.436, 2.087)	
	p-value for the interaction	0.0299	0.0087	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 100: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	128	92	124
	Subj Yr Expo	5744.42	5519.99	5507.67
	Event Rate (%/yr)	2.23	1.67	2.25
	HR (95% CI)	0.98 (0.766, 1.254)	0.74 (0.565, 0.969)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	125	90	108
	Subj Yr Expo	10011.15	9918.27	10004.65
	Event Rate (%/yr)	1.25	0.91	1.08
	HR (95% CI)	1.17 (0.901, 1.509)	0.84 (0.637, 1.115)	
	p-value for the interaction	0.3350	0.5140	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 101: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	42	24	30
	Subj Yr Expo	1154.02	1005.60	1047.29
	Event Rate (%/yr)	3.64	2.39	2.86
	HR (95% CI)	1.26 (0.789, 2.022)	0.86 (0.502, 1.470)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	211	158	202
	Subj Yr Expo	14601.55	14432.67	14465.03
	Event Rate (%/yr)	1.45	1.09	1.40
	HR (95% CI)	1.03 (0.853, 1.255)	0.78 (0.635, 0.963)	
	p-value for the interaction	0.4533	0.7416	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	29	18	22
	Subj Yr Expo	866.42	734.27	762.39
	Event Rate (%/yr)	3.35	2.45	2.89
	HR (95% CI)	1.15 (0.655, 2.006)	0.86 (0.459, 1.606)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	224	164	210
	Subj Yr Expo	14889.14	14703.99	14749.93
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.12	1.42
	HR (95% CI)	1.06 (0.876, 1.276)	0.78 (0.639, 0.961)	
	p-value for the interaction	0.7957	0.7781	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	163	107	149
	Subj Yr Expo	9930.22	9494.34	9767.48
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.13	1.53
	HR (95% CI)	1.07 (0.855, 1.333)	0.74 (0.574, 0.944)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	90	75	83
	Subj Yr Expo	5825.34	5943.93	5744.85
	Event Rate (%/yr)	1.54	1.26	1.44
	HR (95% CI)	1.08 (0.802, 1.457)	0.88 (0.643, 1.202)	
	p-value for the interaction	0.9467	0.3826	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	38	27	34
	Subj Yr Expo	2707.82	2750.80	2997.03
	Event Rate (%/yr)	1.40	0.98	1.13
	HR (95% CI)	1.28 (0.804, 2.028)	0.88 (0.529, 1.451)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	215	155	198
	Subj Yr Expo	13047.75	12687.46	12515.29
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.22	1.58
	HR (95% CI)	1.04 (0.855, 1.258)	0.77 (0.626, 0.953)	
	p-value for the interaction	0.4639	0.6683	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	20	14	4
	Subj Yr Expo	783.68	731.54	778.00
	Event Rate (%/yr)	2.55	1.91	0.51
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	233	168	228
	Subj Yr Expo	14971.89	14706.72	14734.33
	Event Rate (%/yr)	1.56	1.14	1.55
	HR (95% CI)	1.01 (0.839, 1.209)	0.74 (0.606, 0.903)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	18.11	26.20	25.03
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	253	182	232
	Subj Yr Expo	15737.46	15412.06	15487.29
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.18	1.50
	HR (95% CI)	1.07 (0.897, 1.281)	0.79 (0.650, 0.958)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	28	27	41
	Subj Yr Expo	2749.25	2612.63	2688.28
	Event Rate (%/yr)	1.02	1.03	1.53
	HR (95% CI)	0.67 (0.416, 1.088)	0.67 (0.414, 1.096)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	225	155	191
	Subj Yr Expo	13006.31	12825.63	12824.05
	Event Rate (%/yr)	1.73	1.21	1.49
	HR (95% CI)	1.16 (0.954, 1.403)	0.81 (0.658, 1.005)	
	p-value for the interaction	0.0405	0.4889	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	3	3	1
	Subj Yr Expo	273.51	299.10	299.01
	Event Rate (%/yr)	1.10	1.00	0.33
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	250	179	231
	Subj Yr Expo	15482.06	15139.16	15213.31
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.18	1.52
	HR (95% CI)	1.06 (0.888, 1.271)	0.78 (0.642, 0.948)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	198	150	197
	Subj Yr Expo	13178.70	12827.24	12906.54
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.17	1.53
	HR (95% CI)	0.99 (0.809, 1.200)	0.77 (0.621, 0.950)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	55	32	35
	Subj Yr Expo	2576.87	2611.02	2605.79
	Event Rate (%/yr)	2.13	1.23	1.34
	HR (95% CI)	1.57 (1.030, 2.392)	0.91 (0.562, 1.464)	
	p-value for the interaction	0.0500	0.5307	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.6: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	175	124	157
	Subj Yr Expo	11521.88	11367.15	11462.57
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.09	1.37
	HR (95% CI)	1.12 (0.901, 1.386)	0.80 (0.630, 1.009)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	78	58	75
	Subj Yr Expo	4233.69	4071.11	4049.75
	Event Rate (%/yr)	1.84	1.42	1.85
	HR (95% CI)	0.96 (0.700, 1.316)	0.77 (0.544, 1.080)	
	p-value for the interaction	0.4473	0.8500	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Source: [DaiichiSankyo\YHA337000_BIOS\PRODUCTION\TABLES\EOS\BATCH3] TSUB101_MITT.SAS, QUINTILES (US) 30-SEP-2013 09:39

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.10: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Center-Level INR TTR
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3273	3277	3402
	# of Events	110	73	94
	Subj Yr Expo	7529.96	7288.70	7921.99
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.00	1.19
	HR (95% CI)	1.24 (0.944, 1.639)	0.85 (0.623, 1.148)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3509	3517	3602
	# of Events	134	107	138
	Subj Yr Expo	7771.43	7685.42	7590.14
	Event Rate (%/yr)	1.72	1.39	1.82
	HR (95% CI)	0.93 (0.737, 1.185)	0.77 (0.595, 0.986)	
	p-value for the interaction	0.1243	0.6275	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Centers with TTR >= 60%	M	4990	4960	5191
	# of Events	175	120	155
	Subj Yr Expo	11393.49	11001.25	11917.49
	Event Rate (%/yr)	1.54	1.09	1.30
	HR (95% CI)	1.19 (0.955, 1.472)	0.84 (0.661, 1.065)	
Centers with TTR < 60%	M	1792	1834	1813
	# of Events	69	60	77
	Subj Yr Expo	3907.90	3972.87	3594.64
	Event Rate (%/yr)	1.77	1.51	2.14
	HR (95% CI)	0.81 (0.584, 1.119)	0.71 (0.503, 0.989)	
	p-value for the interaction	0.0559	0.4114	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1406	1413	1406
	# of Events	54	51	57
	Subj Yr Expo	3030.31	3039.85	2758.13
	Event Rate (%/yr)	1.78	1.68	2.07
	HR (95% CI)	0.82 (0.563, 1.183)	0.80 (0.547, 1.164)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2103	2104	2196
	# of Events	80	56	81
	Subj Yr Expo	4741.11	4645.56	4832.01
	Event Rate (%/yr)	1.69	1.21	1.68
	HR (95% CI)	1.02 (0.747, 1.387)	0.73 (0.516, 1.020)	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1906	1908	2038
	# of Events	71	42	63
	Subj Yr Expo	4347.96	4259.38	4673.71
	Event Rate (%/yr)	1.63	0.99	1.35
	HR (95% CI)	1.22 (0.871, 1.717)	0.74 (0.500, 1.090)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1367	1369	1364
	# of Events	39	31	31
	Subj Yr Expo	3182.00	3029.32	3248.28
	Event Rate (%/yr)	1.23	1.02	0.95
	HR (95% CI)	1.30 (0.814, 2.092)	1.07 (0.648, 1.751)	
	p-value for the interaction	0.3384	0.6372	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, INR = International Normalized Ratio, TTR = Time in Therapeutic Range, M = Number of subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The Center Level TTR median and quartiles are based on the global patient population.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.15: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for High Enrollment Country*
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Country	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Argentina	M	362	345	352
	# of Events	14	6	17
	Subj Yr Expo	762.82	673.74	708.65
	Event Rate (%/yr)	1.84	0.89	2.40
	HR (95% CI)	0.78 (0.383, 1.582)	0.40 (0.157, 0.998)	
Brazil	M	225	242	236
	# of Events	8	8	8
	Subj Yr Expo	470.07	507.01	483.66
	Event Rate (%/yr)	1.70	1.58	1.65
	HR (95% CI)	1.03 (0.386, 2.731)	0.90 (0.334, 2.436)	
Bulgaria	M	165	174	179
	# of Events	8	5	7
	Subj Yr Expo	383.74	399.39	420.48
	Event Rate (%/yr)	2.08	1.25	1.66
	HR (95% CI)	1.26 (0.457, 3.493)	0.76 (0.239, 2.407)	
China	M	152	150	163
	# of Events	14	6	19
	Subj Yr Expo	315.78	330.00	315.63
	Event Rate (%/yr)	4.43	1.82	6.02
	HR (95% CI)	0.73 (0.367, 1.458)	0.32 (0.128, 0.787)	
Czech Republic	M	386	369	410
	# of Events	18	11	15
	Subj Yr Expo	973.80	877.19	999.47
	Event Rate (%/yr)	1.85	1.25	1.50
	HR (95% CI)	1.21 (0.609, 2.414)	0.82 (0.378, 1.777)	
Germany	M	307	293	308
	# of Events	10	10	10
	Subj Yr Expo	656.41	625.13	649.12
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.60	1.54
	HR (95% CI)	0.97 (0.404, 2.343)	1.01 (0.419, 2.459)	
Japan	M	337	336	337
	# of Events	18	12	13
	Subj Yr Expo	803.71	815.62	834.57
	Event Rate (%/yr)	2.24	1.47	1.56
	HR (95% CI)	1.46 (0.716, 2.990)	0.95 (0.436, 2.087)	
Poland	M	454	424	395
	# of Events	23	7	11
	Subj Yr Expo	1076.32	972.41	894.90
	Event Rate (%/yr)	2.14	0.72	1.23
	HR (95% CI)	2.04 (0.983, 4.240)	0.65 (0.248, 1.704)	
Russia	M	369	406	375
	# of Events	19	16	11
	Subj Yr Expo	822.78	926.07	842.60
	Event Rate (%/yr)	2.31	1.73	1.31
	HR (95% CI)	1.70 (0.803, 3.589)	1.29 (0.602, 2.758)	
Ukraine	M	402	386	360
	# of Events	15	16	10
	Subj Yr Expo	924.33	857.40	815.82
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.87	1.23
	HR (95% CI)	1.27 (0.565, 2.870)	1.51 (0.683, 3.350)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	33	19	34
	Subj Yr Expo	2898.01	2831.99	2940.88
	Event Rate (%/yr)	1.14	0.67	1.16
	HR (95% CI)	0.99 (0.612, 1.592)	0.58 (0.330, 1.014)	
	p-value for the interaction	0.7165	0.2748	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, M = Number of subjects within the country, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: *This summary includes high enrollment countries, defined as all countries where the total percentage of randomized subjects >=5% of the Intent-to-Treat Analysis Set, as well as countries with at least five events per treatment group.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Länder) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.16: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2009	2060	2083
	# of Events	73	57	83
	Subj Yr Expo	4471.99	4415.39	4408.88
	Event Rate (%/yr)	1.63	1.29	1.88
	HR (95% CI)	0.86 (0.631, 1.181)	0.69 (0.493, 0.968)	
No	M	4993	4952	4929
	# of Events	180	125	149
	Subj Yr Expo	11283.58	11022.87	11103.45
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.13	1.34
	HR (95% CI)	1.19 (0.957, 1.477)	0.84 (0.665, 1.069)	
	p-value for the interaction	0.0999	0.3516	

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.16: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	146	172	163
	# of Events	9	6	7
	Subj Yr Expo	296.56	330.47	321.74
	Event Rate (%/yr)	3.03	1.82	2.18
	HR (95% CI)	1.41 (0.530, 3.768)	0.87 (0.293, 2.572)	
No	M	6856	6840	6849
	# of Events	244	176	225
	Subj Yr Expo	15459.00	15107.79	15190.59
	Event Rate (%/yr)	1.58	1.16	1.48
	HR (95% CI)	1.06 (0.888, 1.275)	0.79 (0.646, 0.959)	
	p-value for the interaction	0.6207	0.8919	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.16: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Clopidogrel				
Yes	M	137	160	147
	# of Events	9	5	6
	Subj Yr Expo	272.79	296.77	282.60
	Event Rate (%/yr)	3.30	1.68	2.12
	HR (95% CI)	1.56 (0.560, 4.338)	0.85 (0.258, 2.774)	
No	M	6865	6852	6865
	# of Events	244	177	226
	Subj Yr Expo	15482.78	15141.49	15229.72
	Event Rate (%/yr)	1.58	1.17	1.48
	HR (95% CI)	1.06 (0.885, 1.271)	0.79 (0.647, 0.959)	
	p-value for the interaction	0.5070	0.9265	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.16: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Ticlopidine				
Yes	M	8	12	16
	# of Events	0	1	1
	Subj Yr Expo	21.30	33.70	39.13
	Event Rate (%/yr)	0.00	2.97	2.56
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6994	7000	6996
	# of Events	253	181	231
	Subj Yr Expo	15734.27	15404.56	15473.19
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.17	1.49
	HR (95% CI)	1.08 (0.899, 1.285)	0.79 (0.649, 0.958)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 117: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.16: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE) Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
MITT Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Prasugrel				
Yes	M	1	0	0
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	2.47	-	-
	Event Rate (%/yr)	0.00	-	-
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	7001	7012	7012
	# of Events	253	182	232
	Subj Yr Expo	15753.10	15438.26	15512.32
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.18	1.50
	HR (95% CI)	1.07 (0.897, 1.281)	0.79 (0.650, 0.958)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - mITT-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.2.2.4 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf PP-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Age (years)				
<75	M	4204	4165	4197
	# of Events	196	152	168
	Subj Yr Expo	11391.69	11394.58	11381.75
	Event Rate (%/yr)	1.72	1.33	1.48
	HR (95% CI)	1.15 (0.932, 1.409)	0.90 (0.722, 1.119)	
>=75	M	2778	2830	2796
	# of Events	186	140	167
	Subj Yr Expo	7261.14	7386.20	7202.59
	Event Rate (%/yr)	2.56	1.90	2.32
	HR (95% CI)	1.11 (0.904, 1.373)	0.82 (0.657, 1.030)	
	p-value for the interaction	0.8480	0.5839	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Gender				
Male	M	4268	4339	4370
	# of Events	212	168	195
	Subj Yr Expo	11358.54	11712.63	11592.94
	Event Rate (%/yr)	1.87	1.43	1.68
	HR (95% CI)	1.11 (0.912, 1.346)	0.86 (0.697, 1.053)	
Female	M	2714	2656	2623
	# of Events	170	124	140
	Subj Yr Expo	7294.29	7068.15	6991.39
	Event Rate (%/yr)	2.33	1.75	2.00
	HR (95% CI)	1.16 (0.930, 1.454)	0.87 (0.683, 1.109)	
	p-value for the interaction	0.7505	0.9222	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race				
Caucasian	M	5638	5667	5667
	# of Events	296	231	254
	Subj Yr Expo	15138.58	15242.36	15161.08
	Event Rate (%/yr)	1.96	1.52	1.68
	HR (95% CI)	1.17 (0.987, 1.381)	0.91 (0.757, 1.082)	
Black	M	94	95	88
	# of Events	6	6	3
	Subj Yr Expo	244.41	249.75	218.44
	Event Rate (%/yr)	2.45	2.40	1.37
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race (cont'd)				
Asian	M	968	953	958
	# of Events	67	47	63
	Subj Yr Expo	2548.33	2557.89	2501.38
	Event Rate (%/yr)	2.63	1.84	2.52
	HR (95% CI)	1.03 (0.734, 1.460)	0.73 (0.501, 1.067)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	3	0	1
	Subj Yr Expo	53.54	36.93	38.26
	Event Rate (%/yr)	5.60	0.00	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	6.02	8.96	0.90
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	256	264	263
	# of Events	10	8	14
	Subj Yr Expo	659.15	684.89	664.27
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.17	2.11
	HR (95% CI)	0.70 (0.314, 1.561)	0.56 (0.234, 1.326)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 121: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	4	2	1
	Subj Yr Expo	131.53	142.80	155.93
	Event Rate (%/yr)	3.04	1.40	0.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1227	1204	1211
	# of Events	55	44	51
	Subj Yr Expo	3400.28	3402.59	3344.56
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.29	1.52
	HR (95% CI)	1.06 (0.724, 1.548)	0.83 (0.555, 1.247)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1770	1770	1774
	# of Events	143	104	118
	Subj Yr Expo	4519.85	4540.68	4443.18
	Event Rate (%/yr)	3.16	2.29	2.66
	HR (95% CI)	1.19 (0.932, 1.517)	0.86 (0.663, 1.125)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5212	5225	5219
	# of Events	239	188	217
	Subj Yr Expo	14132.98	14240.10	14141.16
	Event Rate (%/yr)	1.69	1.32	1.53
	HR (95% CI)	1.10 (0.918, 1.326)	0.86 (0.709, 1.047)	
	p-value for the interaction	0.6394	0.9850	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	3	4	3
	Subj Yr Expo	93.25	165.81	115.01
	Event Rate (%/yr)	3.22	2.41	2.61
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1276	1298	1300
	# of Events	107	76	87
	Subj Yr Expo	3222.16	3310.93	3232.33
	Event Rate (%/yr)	3.32	2.30	2.69
	HR (95% CI)	1.24 (0.932, 1.640)	0.86 (0.631, 1.168)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3040	3000	3040
	# of Events	167	121	175
	Subj Yr Expo	8140.42	8106.39	8057.32
	Event Rate (%/yr)	2.05	1.49	2.17
	HR (95% CI)	0.93 (0.754, 1.152)	0.68 (0.540, 0.859)	
>=80	M	2624	2627	2602
	# of Events	105	91	70
	Subj Yr Expo	7197.00	7197.65	7179.67
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.26	0.97
	HR (95% CI)	1.51 (1.117, 2.046)	1.31 (0.958, 1.787)	
	p-value for the interaction	0.0313	0.0047	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	240	222
	# of Events	19	15	9
	Subj Yr Expo	639.93	649.01	595.74
	Event Rate (%/yr)	2.97	2.31	1.51
	HR (95% CI)	1.92 (0.860, 4.269)	1.57 (0.688, 3.567)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6742	6755	6771
	# of Events	363	277	326
	Subj Yr Expo	18012.90	18131.77	17988.60
	Event Rate (%/yr)	2.02	1.53	1.81
	HR (95% CI)	1.11 (0.957, 1.290)	0.84 (0.718, 0.989)	
	p-value for the interaction	0.1894	0.1492	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	3	1	2
	Subj Yr Expo	27.64	24.47	35.46
	Event Rate (%/yr)	10.85	4.09	5.64
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6970	6984	6977
	# of Events	379	291	333
	Subj Yr Expo	18625.19	18756.31	18548.88
	Event Rate (%/yr)	2.03	1.55	1.80
	HR (95% CI)	1.13 (0.975, 1.309)	0.86 (0.738, 1.011)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	690	680	693
	# of Events	61	44	49
	Subj Yr Expo	1745.40	1722.55	1700.20
	Event Rate (%/yr)	3.49	2.55	2.88
	HR (95% CI)	1.21 (0.830, 1.762)	0.89 (0.592, 1.337)	
>60	M	6292	6315	6300
	# of Events	321	248	286
	Subj Yr Expo	16907.43	17058.23	16884.14
	Event Rate (%/yr)	1.90	1.45	1.69
	HR (95% CI)	1.12 (0.954, 1.313)	0.86 (0.724, 1.018)	
	p-value for the interaction	0.7175	0.8949	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2852	2876	2882
	# of Events	149	112	158
	Subj Yr Expo	7510.97	7587.32	7430.16
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.48	2.13
	HR (95% CI)	0.92 (0.735, 1.151)	0.70 (0.546, 0.887)	
Experienced	M	4129	4119	4111
	# of Events	233	180	177
	Subj Yr Expo	11138.97	11193.46	11154.18
	Event Rate (%/yr)	2.09	1.61	1.59
	HR (95% CI)	1.32 (1.089, 1.609)	1.01 (0.821, 1.243)	
	p-value for the interaction	0.0167	0.0222	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score				
<=3	M	5428	5395	5414
	# of Events	246	193	215
	Subj Yr Expo	14718.67	14739.01	14623.41
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.31	1.47
	HR (95% CI)	1.13 (0.945, 1.363)	0.89 (0.732, 1.080)	
>3	M	1554	1600	1579
	# of Events	136	99	120
	Subj Yr Expo	3934.16	4041.77	3960.93
	Event Rate (%/yr)	3.46	2.45	3.03
	HR (95% CI)	1.14 (0.891, 1.456)	0.81 (0.619, 1.054)	
	p-value for the interaction	0.9884	0.5581	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3285	3218	3310
	# of Events	133	105	109
	Subj Yr Expo	9059.10	8946.76	9116.83
	Event Rate (%/yr)	1.47	1.17	1.20
	HR (95% CI)	1.22 (0.950, 1.576)	0.98 (0.748, 1.279)	
>=3	M	3691	3772	3678
	# of Events	248	187	226
	Subj Yr Expo	9576.99	9819.52	9453.49
	Event Rate (%/yr)	2.59	1.90	2.39
	HR (95% CI)	1.08 (0.905, 1.298)	0.80 (0.657, 0.969)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2137	2172	2099
	# of Events	112	88	106
	Subj Yr Expo	5642.83	5777.75	5492.56
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.52	1.93
	HR (95% CI)	1.03 (0.790, 1.344)	0.79 (0.597, 1.051)	
=4	M	1074	1119	1068
	# of Events	94	61	78
	Subj Yr Expo	2748.01	2861.82	2722.25
	Event Rate (%/yr)	3.42	2.13	2.87
	HR (95% CI)	1.19 (0.880, 1.605)	0.74 (0.527, 1.031)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	397	396	423
	# of Events	36	30	35
	Subj Yr Expo	977.99	986.07	1039.51
	Event Rate (%/yr)	3.68	3.04	3.37
	HR (95% CI)	1.10 (0.690, 1.750)	0.94 (0.576, 1.532)	
=6	M	83	85	88
	# of Events	6	8	7
	Subj Yr Expo	208.16	193.88	199.17
	Event Rate (%/yr)	2.88	4.13	3.51
	HR (95% CI)	0.82 (0.268, 2.508)	1.14 (0.400, 3.269)	

Source data: DM, POSTCRP, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1989	1960	1977
	# of Events	165	124	145
	Subj Yr Expo	5124.64	5093.08	5054.02
	Event Rate (%/yr)	3.22	2.43	2.87
	HR (95% CI)	1.10 (0.882, 1.380)	0.85 (0.668, 1.079)	
No	M	4993	5035	5016
	# of Events	217	168	190
	Subj Yr Expo	13528.19	13687.70	13530.32
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.23	1.40
	HR (95% CI)	1.15 (0.943, 1.393)	0.87 (0.709, 1.074)	
	p-value for the interaction	0.8028	0.8585	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Stroke				
Yes	M	1300	1287	1316
	# of Events	133	85	112
	Subj Yr Expo	3294.69	3327.38	3306.35
	Event Rate (%/yr)	4.04	2.55	3.39
	HR (95% CI)	1.18 (0.918, 1.518)	0.76 (0.573, 1.008)	
No	M	5681	5708	5677
	# of Events	249	207	223
	Subj Yr Expo	15355.84	15453.40	15277.99
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.34	1.46
	HR (95% CI)	1.11 (0.924, 1.327)	0.91 (0.757, 1.105)	
	p-value for the interaction	0.6580	0.2835	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior TIA				
Yes	M	819	832	792
	# of Events	42	52	46
	Subj Yr Expo	2169.11	2163.15	2081.18
	Event Rate (%/yr)	1.94	2.40	2.21
	HR (95% CI)	0.85 (0.556, 1.287)	1.07 (0.721, 1.594)	
No	M	6163	6163	6201
	# of Events	340	240	289
	Subj Yr Expo	16483.72	16617.63	16503.16
	Event Rate (%/yr)	2.06	1.44	1.75
	HR (95% CI)	1.18 (1.012, 1.385)	0.83 (0.697, 0.982)	
	p-value for the interaction	0.1377	0.2380	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3954	4078	4032
	# of Events	200	170	193
	Subj Yr Expo	10424.68	10792.07	10593.71
	Event Rate (%/yr)	1.92	1.58	1.82
	HR (95% CI)	1.06 (0.870, 1.293)	0.86 (0.702, 1.060)	
No	M	3028	2917	2961
	# of Events	182	122	142
	Subj Yr Expo	8228.15	7988.71	7990.63
	Event Rate (%/yr)	2.21	1.53	1.78
	HR (95% CI)	1.22 (0.975, 1.514)	0.86 (0.678, 1.101)	
	p-value for the interaction	0.3521	0.9953	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Hypertension				
Yes	M	6525	6552	6548
	# of Events	349	263	314
	Subj Yr Expo	17460.13	17620.17	17420.05
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.49	1.80
	HR (95% CI)	1.10 (0.948, 1.286)	0.83 (0.703, 0.976)	
No	M	457	443	445
	# of Events	33	29	21
	Subj Yr Expo	1192.70	1160.61	1164.28
	Event Rate (%/yr)	2.77	2.50	1.80
	HR (95% CI)	1.57 (0.912, 2.708)	1.41 (0.802, 2.480)	
	p-value for the interaction	0.2331	0.0913	

Source data: DM, POSTCRP, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Diabetes				
Yes	M	2531	2543	2506
	# of Events	130	95	101
	Subj Yr Expo	6799.17	6797.58	6680.04
	Event Rate (%/yr)	1.91	1.40	1.51
	HR (95% CI)	1.26 (0.972, 1.635)	0.93 (0.704, 1.235)	
No	M	4451	4452	4487
	# of Events	252	197	234
	Subj Yr Expo	11853.66	11983.20	11904.30
	Event Rate (%/yr)	2.13	1.64	1.97
	HR (95% CI)	1.08 (0.901, 1.286)	0.84 (0.693, 1.012)	
	p-value for the interaction	0.3263	0.5666	

Source data: DM, POSTCRP, BASECRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Type of Atrial Fibrillation				
Paroxysmal	M	1818	1742	1767
	# of Events	82	73	59
	Subj Yr Expo	4927.49	4709.36	4789.41
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.55	1.23
	HR (95% CI)	1.33 (0.953, 1.866)	1.27 (0.899, 1.788)	
Persistent	M	1578	1638	1620
	# of Events	81	69	84
	Subj Yr Expo	4175.41	4380.13	4241.31
	Event Rate (%/yr)	1.94	1.58	1.98
	HR (95% CI)	0.99 (0.724, 1.342)	0.81 (0.592, 1.121)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Type of Atrial Fibrillation (cont'd)				
Permanent	M	3585	3615	3604
	# of Events	219	150	192
	Subj Yr Expo	9547.10	9691.29	9548.36
	Event Rate (%/yr)	2.29	1.55	2.01
	HR (95% CI)	1.14 (0.939, 1.384)	0.76 (0.614, 0.941)	
	p-value for the interaction	0.4142	0.0430	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region				
North America	M	1545	1554	1550
	# of Events	70	54	66
	Subj Yr Expo	4269.55	4351.91	4265.46
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.24	1.55
	HR (95% CI)	1.05 (0.754, 1.475)	0.79 (0.554, 1.139)	
USA	M	1304	1284	1294
	# of Events	60	46	54
	Subj Yr Expo	3601.29	3625.11	3578.99
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.27	1.51
	HR (95% CI)	1.10 (0.760, 1.582)	0.83 (0.559, 1.231)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Latin America	M	881	883	882
	# of Events	46	34	53
	Subj Yr Expo	2179.61	2172.84	2110.34
	Event Rate (%/yr)	2.11	1.56	2.51
	HR (95% CI)	0.83 (0.563, 1.236)	0.62 (0.405, 0.960)	
Western Europe	M	1069	1068	1067
	# of Events	55	52	42
	Subj Yr Expo	2800.99	2794.49	2785.55
	Event Rate (%/yr)	1.96	1.86	1.51
	HR (95% CI)	1.30 (0.869, 1.943)	1.24 (0.825, 1.860)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2368	2373	2376
	# of Events	139	97	104
	Subj Yr Expo	6457.91	6474.08	6491.72
	Event Rate (%/yr)	2.15	1.50	1.60
	HR (95% CI)	1.35 (1.045, 1.739)	0.94 (0.710, 1.235)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	784	782	782
	# of Events	48	36	53
	Subj Yr Expo	2032.97	2061.16	1995.52
	Event Rate (%/yr)	2.36	1.75	2.66
	HR (95% CI)	0.88 (0.595, 1.300)	0.66 (0.431, 1.005)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Japan	M	335	335	336
	# of Events	24	19	17
	Subj Yr Expo	911.81	926.30	935.74
	Event Rate (%/yr)	2.63	2.05	1.82
	HR (95% CI)	1.44 (0.776, 2.678)	1.13 (0.589, 2.172)	
	p-value for the interaction	0.2197	0.1528	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Aspirin				
Yes	M	2618	2635	2615
	# of Events	189	139	175
	Subj Yr Expo	6943.75	7013.01	6882.78
	Event Rate (%/yr)	2.72	1.98	2.54
	HR (95% CI)	1.06 (0.862, 1.301)	0.78 (0.621, 0.971)	
No	M	4364	4360	4378
	# of Events	193	153	160
	Subj Yr Expo	11709.07	11767.77	11701.56
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.30	1.37
	HR (95% CI)	1.21 (0.983, 1.496)	0.95 (0.764, 1.190)	
	p-value for the interaction	0.3547	0.2005	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	553	499	516
	# of Events	68	35	39
	Subj Yr Expo	1437.53	1313.03	1332.85
	Event Rate (%/yr)	4.73	2.67	2.93
	HR (95% CI)	1.59 (1.070, 2.355)	0.93 (0.589, 1.471)	
No	M	6429	6496	6477
	# of Events	314	257	296
	Subj Yr Expo	17215.30	17467.75	17251.49
	Event Rate (%/yr)	1.82	1.47	1.72
	HR (95% CI)	1.06 (0.906, 1.245)	0.86 (0.724, 1.011)	
	p-value for the interaction	0.0676	0.7355	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Thienopyridines				
Yes	M	417	383	386
	# of Events	52	27	29
	Subj Yr Expo	1085.27	1004.73	989.05
	Event Rate (%/yr)	4.79	2.69	2.93
	HR (95% CI)	1.58 (1.001, 2.502)	0.90 (0.534, 1.529)	
No	M	6565	6612	6607
	# of Events	330	265	306
	Subj Yr Expo	17567.55	17776.05	17595.29
	Event Rate (%/yr)	1.88	1.49	1.74
	HR (95% CI)	1.08 (0.924, 1.261)	0.86 (0.727, 1.011)	
	p-value for the interaction	0.1159	0.8523	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4290	4173	4266
	# of Events	236	175	204
	Subj Yr Expo	11601.05	11355.13	11520.22
	Event Rate (%/yr)	2.03	1.54	1.77
	HR (95% CI)	1.14 (0.941, 1.369)	0.87 (0.708, 1.061)	
No	M	2692	2822	2727
	# of Events	146	117	131
	Subj Yr Expo	7051.78	7425.65	7064.11
	Event Rate (%/yr)	2.07	1.58	1.85
	HR (95% CI)	1.13 (0.894, 1.434)	0.85 (0.666, 1.097)	
	p-value for the interaction	0.9833	0.9327	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
NSAIDs				
Yes	M	1067	1088	1208
	# of Events	57	40	44
	Subj Yr Expo	2970.70	3071.56	3391.59
	Event Rate (%/yr)	1.92	1.30	1.30
	HR (95% CI)	1.53 (1.033, 2.265)	1.02 (0.662, 1.557)	
No	M	5915	5907	5785
	# of Events	325	252	291
	Subj Yr Expo	15682.13	15709.22	15192.75
	Event Rate (%/yr)	2.07	1.60	1.92
	HR (95% CI)	1.08 (0.918, 1.260)	0.84 (0.706, 0.989)	
	p-value for the interaction	0.1269	0.4167	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 141: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil				
Yes	M	345	324	332
	# of Events	27	21	10
	Subj Yr Expo	928.01	869.34	912.50
	Event Rate (%/yr)	2.91	2.42	1.10
	HR (95% CI)	2.47 (1.182, 5.168)	2.12 (0.994, 4.526)	
No	M	6637	6671	6661
	# of Events	355	271	325
	Subj Yr Expo	17724.82	17911.44	17671.84
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.51	1.84
	HR (95% CI)	1.09 (0.938, 1.267)	0.82 (0.701, 0.968)	
	p-value for the interaction	0.0287	0.0156	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	21.06	31.68	26.09
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6973	6983	6985
	# of Events	382	292	335
	Subj Yr Expo	18631.77	18749.10	18558.25
	Event Rate (%/yr)	2.05	1.56	1.81
	HR (95% CI)	1.13 (0.978, 1.311)	0.86 (0.737, 1.009)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Amiodarone				
Yes	M	1209	1196	1219
	# of Events	47	42	56
	Subj Yr Expo	3260.81	3186.15	3212.98
	Event Rate (%/yr)	1.44	1.32	1.74
	HR (95% CI)	0.83 (0.560, 1.217)	0.76 (0.506, 1.127)	
No	M	5773	5799	5774
	# of Events	335	250	279
	Subj Yr Expo	15392.02	15594.63	15371.36
	Event Rate (%/yr)	2.18	1.60	1.82
	HR (95% CI)	1.19 (1.019, 1.401)	0.88 (0.744, 1.047)	
	p-value for the interaction	0.0836	0.4929	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	5	5	2
	Subj Yr Expo	332.48	368.99	351.43
	Event Rate (%/yr)	1.50	1.36	0.57
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6863	6859	6867
	# of Events	377	287	333
	Subj Yr Expo	18320.34	18411.79	18232.91
	Event Rate (%/yr)	2.06	1.56	1.83
	HR (95% CI)	1.12 (0.970, 1.302)	0.85 (0.729, 0.999)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 145: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5743	5731	5714
	# of Events	308	235	279
	Subj Yr Expo	15388.03	15399.79	15259.25
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.53	1.83
	HR (95% CI)	1.09 (0.930, 1.287)	0.84 (0.702, 0.994)	
No	M	1239	1264	1279
	# of Events	74	57	56
	Subj Yr Expo	3264.80	3380.99	3325.09
	Event Rate (%/yr)	2.27	1.69	1.68
	HR (95% CI)	1.32 (0.933, 1.866)	0.99 (0.685, 1.431)	
	p-value for the interaction	0.3243	0.4087	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 146: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.9: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Diuretics				
Yes	M	5122	5131	5148
	# of Events	273	205	232
	Subj Yr Expo	13625.86	13714.03	13632.80
	Event Rate (%/yr)	2.00	1.49	1.70
	HR (95% CI)	1.18 (0.994, 1.411)	0.88 (0.730, 1.063)	
No	M	1860	1864	1845
	# of Events	109	87	103
	Subj Yr Expo	5026.96	5066.75	4951.54
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.72	2.08
	HR (95% CI)	1.00 (0.768, 1.313)	0.81 (0.611, 1.083)	
	p-value for the interaction	0.3268	0.6597	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ADJEFFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 147: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.13: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Center-Level INR TTR
Per Protocol Analysis Set - Overall Study Period

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Centers with TTR >= 60%	M	4977	4949	5178
	# of Events	266	208	226
	Subj Yr Expo	13388.83	13356.31	13930.49
	Event Rate (%/yr)	1.99	1.56	1.62
	HR (95% CI)	1.23 (1.030, 1.469)	0.96 (0.795, 1.159)	
Centers with TTR < 60%	M	1788	1828	1807
	# of Events	102	76	109
	Subj Yr Expo	4703.74	4842.73	4637.20
	Event Rate (%/yr)	2.17	1.57	2.35
	HR (95% CI)	0.90 (0.689, 1.183)	0.67 (0.499, 0.897)	
	p-value for the interaction	0.0599	0.0413	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1403	1407	1401
	# of Events	81	65	83
	Subj Yr Expo	3703.81	3714.64	3693.12
	Event Rate (%/yr)	2.19	1.75	2.31
	HR (95% CI)	0.90 (0.665, 1.227)	0.75 (0.544, 1.042)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2100	2102	2193
	# of Events	120	94	111
	Subj Yr Expo	5565.18	5607.61	5803.36
	Event Rate (%/yr)	2.16	1.68	1.91
	HR (95% CI)	1.13 (0.873, 1.465)	0.88 (0.669, 1.159)	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1899	1902	2032
	# of Events	100	70	91
	Subj Yr Expo	5089.19	5143.49	5460.61
	Event Rate (%/yr)	1.96	1.36	1.67
	HR (95% CI)	1.18 (0.890, 1.572)	0.82 (0.600, 1.119)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1363	1366	1359
	# of Events	67	55	50
	Subj Yr Expo	3734.40	3733.30	3710.60
	Event Rate (%/yr)	1.79	1.47	1.35
	HR (95% CI)	1.35 (0.936, 1.948)	1.08 (0.737, 1.584)	
	p-value for the interaction	0.3556	0.5331	

Source data: DM, POSTCRF, CENTTTR, BASECRF, ADJEFFCA
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, INR = International Normalized Ratio, TTR = Time in Therapeutic Range, M = Number of subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 148: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.2.5 Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf PP-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Age (years)				
<75	M	4204	4165	4197
	# of Events	144	107	116
	Subj Yr Expo	9840.46	9715.15	9799.08
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.10	1.18
	HR (95% CI)	1.22 (0.954, 1.558)	0.93 (0.713, 1.206)	
>=75	M	2778	2830	2796
	# of Events	109	75	115
	Subj Yr Expo	5884.39	5708.08	5685.40
	Event Rate (%/yr)	1.85	1.31	2.02
	HR (95% CI)	0.92 (0.711, 1.200)	0.65 (0.487, 0.872)	
	p-value for the interaction	0.1295	0.0791	

Source data: DM, POSTCRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 149: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Gender				
Male	M	4268	4339	4370
	# of Events	144	115	144
	Subj Yr Expo	9675.56	9903.49	9817.51
	Event Rate (%/yr)	1.49	1.16	1.47
	HR (95% CI)	1.02 (0.807, 1.282)	0.80 (0.623, 1.018)	
Female	M	2714	2656	2623
	# of Events	109	67	87
	Subj Yr Expo	6049.30	5519.74	5666.97
	Event Rate (%/yr)	1.80	1.21	1.54
	HR (95% CI)	1.17 (0.883, 1.551)	0.78 (0.570, 1.078)	
	p-value for the interaction	0.4503	0.9423	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 150: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race				
Caucasian	M	5638	5667	5667
	# of Events	201	144	170
	Subj Yr Expo	12770.12	12493.72	12657.32
	Event Rate (%/yr)	1.57	1.15	1.34
	HR (95% CI)	1.17 (0.954, 1.435)	0.86 (0.687, 1.072)	
Black	M	94	95	88
	# of Events	2	2	1
	Subj Yr Expo	190.57	188.72	165.48
	Event Rate (%/yr)	1.05	1.06	0.60
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race (cont'd)				
Asian	M	968	953	958
	# of Events	43	30	48
	Subj Yr Expo	2167.77	2120.52	2084.95
	Event Rate (%/yr)	1.98	1.41	2.30
	HR (95% CI)	0.86 (0.571, 1.300)	0.62 (0.396, 0.985)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	2	0	1
	Subj Yr Expo	39.94	27.54	32.25
	Event Rate (%/yr)	5.01	0.00	3.10
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	4.72	8.94	0.90
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	256	264	263
	# of Events	5	6	11
	Subj Yr Expo	548.94	583.79	543.57
	Event Rate (%/yr)	0.91	1.03	2.02
	HR (95% CI)	0.45 (0.156, 1.277)	0.51 (0.190, 1.369)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 151: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	3	0	1
	Subj Yr Expo	101.79	113.34	120.03
	Event Rate (%/yr)	2.95	0.00	0.83
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1227	1204	1211
	# of Events	29	19	32
	Subj Yr Expo	2733.73	2650.70	2744.58
	Event Rate (%/yr)	1.06	0.72	1.17
	HR (95% CI)	0.92 (0.554, 1.513)	0.61 (0.346, 1.078)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 152: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1770	1770	1774
	# of Events	85	62	76
	Subj Yr Expo	3595.23	3469.63	3471.48
	Event Rate (%/yr)	2.36	1.79	2.19
	HR (95% CI)	1.08 (0.796, 1.479)	0.82 (0.586, 1.147)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5212	5225	5219
	# of Events	168	120	155
	Subj Yr Expo	12129.63	11953.60	12013.00
	Event Rate (%/yr)	1.39	1.00	1.29
	HR (95% CI)	1.07 (0.863, 1.335)	0.78 (0.613, 0.988)	
	p-value for the interaction	0.9619	0.8043	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 153: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo-Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	2	2	1
	Subj Yr Expo	38.51	60.43	54.54
	Event Rate (%/yr)	5.19	3.31	1.83
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1276	1298	1300
	# of Events	58	43	49
	Subj Yr Expo	2497.00	2503.58	2487.53
	Event Rate (%/yr)	2.32	1.72	1.97
	HR (95% CI)	1.18 (0.809, 1.725)	0.88 (0.583, 1.319)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3040	3000	3040
	# of Events	116	71	134
	Subj Yr Expo	6934.55	6649.47	6754.21
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.07	1.98
	HR (95% CI)	0.83 (0.648, 1.065)	0.53 (0.399, 0.710)	
>=80	M	2624	2627	2602
	# of Events	77	66	47
	Subj Yr Expo	6254.80	6209.75	6188.20
	Event Rate (%/yr)	1.23	1.06	0.76
	HR (95% CI)	1.64 (1.138, 2.352)	1.41 (0.971, 2.054)	
	p-value for the interaction	0.0091	0.0002	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 154: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	240	222
	# of Events	16	10	3
	Subj Yr Expo	529.41	545.83	513.09
	Event Rate (%/yr)	3.02	1.83	0.58
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6742	6755	6771
	# of Events	237	172	228
	Subj Yr Expo	15195.45	14877.40	14971.39
	Event Rate (%/yr)	1.56	1.16	1.52
	HR (95% CI)	1.02 (0.853, 1.228)	0.76 (0.623, 0.926)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 155: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	2	0	0
	Subj Yr Expo	21.71	17.61	28.46
	Event Rate (%/yr)	9.21	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6970	6984	6977
	# of Events	251	182	231
	Subj Yr Expo	15703.15	15405.62	15456.02
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.18	1.49
	HR (95% CI)	1.07 (0.893, 1.277)	0.79 (0.651, 0.961)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	690	680	693
	# of Events	37	27	31
	Subj Yr Expo	1392.33	1307.61	1318.29
	Event Rate (%/yr)	2.66	2.06	2.35
	HR (95% CI)	1.14 (0.706, 1.834)	0.89 (0.531, 1.486)	
>60	M	6292	6315	6300
	# of Events	216	155	200
	Subj Yr Expo	14332.53	14115.62	14166.19
	Event Rate (%/yr)	1.51	1.10	1.41
	HR (95% CI)	1.07 (0.880, 1.293)	0.78 (0.631, 0.960)	
	p-value for the interaction	0.8154	0.6647	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 156: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2852	2876	2882
	# of Events	104	77	107
	Subj Yr Expo	6250.72	6120.15	6033.22
	Event Rate (%/yr)	1.66	1.26	1.77
	HR (95% CI)	0.92 (0.704, 1.209)	0.71 (0.528, 0.950)	
Experienced	M	4129	4119	4111
	# of Events	149	105	124
	Subj Yr Expo	9471.33	9303.08	9451.26
	Event Rate (%/yr)	1.57	1.13	1.31
	HR (95% CI)	1.21 (0.953, 1.535)	0.86 (0.665, 1.118)	
	p-value for the interaction	0.1409	0.3294	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 157: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score				
<=3	M	5428	5395	5414
	# of Events	161	120	146
	Subj Yr Expo	12483.92	12180.40	12244.28
	Event Rate (%/yr)	1.29	0.99	1.19
	HR (95% CI)	1.08 (0.862, 1.349)	0.83 (0.649, 1.052)	
>3	M	1554	1600	1579
	# of Events	92	62	85
	Subj Yr Expo	3240.94	3242.83	3240.19
	Event Rate (%/yr)	2.84	1.91	2.62
	HR (95% CI)	1.08 (0.806, 1.454)	0.73 (0.525, 1.009)	
	p-value for the interaction	0.9852	0.5372	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3285	3218	3310
	# of Events	83	68	71
	Subj Yr Expo	7700.78	7477.89	7682.88
	Event Rate (%/yr)	1.08	0.91	0.92
	HR (95% CI)	1.16 (0.845, 1.592)	0.98 (0.704, 1.368)	
>=3	M	3691	3772	3678
	# of Events	170	114	160
	Subj Yr Expo	8011.30	7936.04	7794.29
	Event Rate (%/yr)	2.12	1.44	2.05
	HR (95% CI)	1.04 (0.835, 1.287)	0.70 (0.552, 0.893)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2137	2172	2099
	# of Events	78	52	75
	Subj Yr Expo	4770.36	4693.21	4554.10
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.11	1.65
	HR (95% CI)	1.00 (0.725, 1.367)	0.68 (0.476, 0.965)	
=4	M	1074	1119	1068
	# of Events	67	42	58
	Subj Yr Expo	2274.38	2310.12	2238.21
	Event Rate (%/yr)	2.95	1.82	2.59
	HR (95% CI)	1.13 (0.798, 1.612)	0.69 (0.467, 1.033)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	397	396	423
	# of Events	21	17	23
	Subj Yr Expo	804.80	785.82	839.27
	Event Rate (%/yr)	2.61	2.16	2.74
	HR (95% CI)	0.96 (0.531, 1.734)	0.83 (0.440, 1.546)	
=6	M	83	85	88
	# of Events	4	3	4
	Subj Yr Expo	161.76	146.89	162.71
	Event Rate (%/yr)	2.47	2.04	2.46
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Source data: DM, POSTCRP, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 158: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS*$_2$-Score) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1989	1960	1977
	# of Events	118	81	107
	Subj Yr Expo	4307.64	4247.46	4262.69
	Event Rate (%/yr)	2.74	1.91	2.51
	HR (95% CI)	1.08 (0.828, 1.398)	0.76 (0.570, 1.015)	
No	M	4993	5035	5016
	# of Events	135	101	124
	Subj Yr Expo	11417.22	11175.77	11221.79
	Event Rate (%/yr)	1.18	0.90	1.10
	HR (95% CI)	1.07 (0.839, 1.367)	0.82 (0.628, 1.063)	
	p-value for the interaction	0.9778	0.7167	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 159: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Stroke				
Yes	M	1300	1287	1316
	# of Events	95	57	84
	Subj Yr Expo	2767.42	2805.78	2813.16
	Event Rate (%/yr)	3.43	2.03	2.99
	HR (95% CI)	1.14 (0.851, 1.531)	0.69 (0.491, 0.962)	
No	M	5681	5708	5677
	# of Events	158	125	147
	Subj Yr Expo	12955.14	12617.45	12671.32
	Event Rate (%/yr)	1.22	0.99	1.16
	HR (95% CI)	1.05 (0.835, 1.309)	0.85 (0.671, 1.081)	
	p-value for the interaction	0.6230	0.3072	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 160: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior TIA				
Yes	M	819	832	792
	# of Events	30	33	32
	Subj Yr Expo	1815.11	1784.77	1732.15
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.85	1.85
	HR (95% CI)	0.87 (0.531, 1.439)	0.99 (0.609, 1.610)	
No	M	6163	6163	6201
	# of Events	223	149	199
	Subj Yr Expo	13909.75	13638.46	13752.33
	Event Rate (%/yr)	1.60	1.09	1.45
	HR (95% CI)	1.12 (0.922, 1.351)	0.76 (0.614, 0.940)	
	p-value for the interaction	0.3443	0.3348	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 161: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige TIA) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3954	4078	4032
	# of Events	134	104	127
	Subj Yr Expo	8796.17	8889.78	8802.88
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.17	1.44
	HR (95% CI)	1.07 (0.837, 1.360)	0.81 (0.626, 1.052)	
No	M	3028	2917	2961
	# of Events	119	78	104
	Subj Yr Expo	6928.69	6533.45	6681.60
	Event Rate (%/yr)	1.72	1.19	1.56
	HR (95% CI)	1.08 (0.829, 1.403)	0.77 (0.575, 1.035)	
	p-value for the interaction	0.9470	0.7899	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 162: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Hypertension				
Yes	M	6525	6552	6548
	# of Events	229	160	214
	Subj Yr Expo	14759.46	14458.77	14558.15
	Event Rate (%/yr)	1.55	1.11	1.47
	HR (95% CI)	1.05 (0.873, 1.267)	0.75 (0.613, 0.924)	
No	M	457	443	445
	# of Events	24	22	17
	Subj Yr Expo	965.40	964.46	926.33
	Event Rate (%/yr)	2.49	2.28	1.84
	HR (95% CI)	1.40 (0.749, 2.612)	1.29 (0.680, 2.444)	
	p-value for the interaction	0.3999	0.1267	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 163: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Prior Diabetes				
Yes	M	2531	2543	2506
	# of Events	89	62	68
	Subj Yr Expo	5762.21	5544.07	5587.40
	Event Rate (%/yr)	1.54	1.12	1.22
	HR (95% CI)	1.27 (0.923, 1.734)	0.93 (0.657, 1.310)	
No	M	4451	4452	4487
	# of Events	164	120	163
	Subj Yr Expo	9962.65	9879.16	9897.08
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.21	1.65
	HR (95% CI)	1.00 (0.801, 1.236)	0.74 (0.583, 0.934)	
	p-value for the interaction	0.2178	0.2918	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 164: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Type of Atrial Fibrillation				
Paroxysmal	M	1818	1742	1767
	# of Events	58	44	43
	Subj Yr Expo	4041.09	3763.73	3884.08
	Event Rate (%/yr)	1.44	1.17	1.11
	HR (95% CI)	1.27 (0.858, 1.893)	1.06 (0.694, 1.611)	
Persistent	M	1578	1638	1620
	# of Events	56	39	55
	Subj Yr Expo	3547.15	3548.09	3548.18
	Event Rate (%/yr)	1.58	1.10	1.55
	HR (95% CI)	1.05 (0.716, 1.525)	0.73 (0.487, 1.110)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Type of Atrial Fibrillation (cont'd)				
Permanent	M	3585	3615	3604
	# of Events	139	99	133
	Subj Yr Expo	8135.43	8111.40	8048.19
	Event Rate (%/yr)	1.71	1.22	1.65
	HR (95% CI)	1.03 (0.815, 1.311)	0.73 (0.565, 0.952)	
	p-value for the interaction	0.6389	0.3161	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 165: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Art des Vorhofflimmerns) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region				
North America	M	1545	1554	1550
	# of Events	39	23	42
	Subj Yr Expo	3458.58	3418.49	3470.12
	Event Rate (%/yr)	1.13	0.67	1.21
	HR (95% CI)	0.92 (0.598, 1.428)	0.55 (0.332, 0.919)	
USA	M	1304	1284	1294
	# of Events	33	19	34
	Subj Yr Expo	2890.92	2830.18	2930.99
	Event Rate (%/yr)	1.14	0.67	1.16
	HR (95% CI)	0.99 (0.612, 1.591)	0.58 (0.329, 1.011)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Latin America	M	881	883	882
	# of Events	34	20	42
	Subj Yr Expo	1862.96	1829.41	1798.27
	Event Rate (%/yr)	1.83	1.09	2.34
	HR (95% CI)	0.79 (0.503, 1.237)	0.47 (0.276, 0.802)	
Western Europe	M	1069	1068	1067
	# of Events	40	37	24
	Subj Yr Expo	2270.93	2217.17	2211.32
	Event Rate (%/yr)	1.76	1.67	1.09
	HR (95% CI)	1.61 (0.971, 2.668)	1.53 (0.918, 2.566)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2368	2373	2376
	# of Events	94	67	68
	Subj Yr Expo	5620.04	5487.11	5553.13
	Event Rate (%/yr)	1.67	1.22	1.22
	HR (95% CI)	1.38 (1.007, 1.882)	1.00 (0.714, 1.402)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	784	782	782
	# of Events	28	23	42
	Subj Yr Expo	1712.27	1655.58	1617.10
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.39	2.60
	HR (95% CI)	0.62 (0.388, 1.006)	0.54 (0.326, 0.902)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Region (cont'd)				
Japan	M	335	335	336
	# of Events	18	12	13
	Subj Yr Expo	800.08	815.46	834.55
	Event Rate (%/yr)	2.25	1.47	1.56
	HR (95% CI)	1.47 (0.719, 3.000)	0.95 (0.436, 2.087)	
	p-value for the interaction	0.0244	0.0065	

Source data: DM, POSTGRP, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 166: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Aspirin				
Yes	M	2618	2635	2615
	# of Events	128	92	123
	Subj Yr Expo	5726.55	5519.98	5485.82
	Event Rate (%/yr)	2.24	1.67	2.24
	HR (95% CI)	0.99 (0.770, 1.264)	0.74 (0.566, 0.973)	
No	M	4364	4360	4378
	# of Events	125	90	108
	Subj Yr Expo	9998.30	9903.25	9998.66
	Event Rate (%/yr)	1.25	0.91	1.08
	HR (95% CI)	1.17 (0.902, 1.510)	0.84 (0.638, 1.116)	
	p-value for the interaction	0.3517	0.5221	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Source: [DaiichiSankyo\YHA337000_BIOS\PRODUCTION\TABLES\EOS\BATCH3] TSUB111_PPROT.SAS, QUINTILES (US) 02-OCT-2013 12:11

Abbildung 167: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	553	499	516
	# of Events	42	24	30
	Subj Yr Expo	1151.06	1003.84	1043.69
	Event Rate (%/yr)	3.65	2.39	2.87
	HR (95% CI)	1.26 (0.786, 2.014)	0.86 (0.500, 1.465)	
No	M	6429	6496	6477
	# of Events	211	158	201
	Subj Yr Expo	14573.80	14419.39	14440.79
	Event Rate (%/yr)	1.45	1.10	1.39
	HR (95% CI)	1.04 (0.857, 1.262)	0.79 (0.638, 0.968)	
	p-value for the interaction	0.4783	0.7650	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Source: [DaiichiSankyo\YHA337000_BIOS\PRODUCTION\TABLES\EOS\BATCH3] TSUB111_PPROT.SAS, QUINTILES (US) 02-OCT-2013 12:11

Abbildung 168: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Thienopyridines				
Yes	M	417	383	386
	# of Events	29	18	22
	Subj Yr Expo	863.46	734.27	758.79
	Event Rate (%/yr)	3.36	2.45	2.90
	HR (95% CI)	1.14 (0.652, 1.995)	0.85 (0.456, 1.593)	
No	M	6565	6612	6607
	# of Events	224	164	209
	Subj Yr Expo	14861.39	14688.96	14725.69
	Event Rate (%/yr)	1.51	1.12	1.42
	HR (95% CI)	1.06 (0.880, 1.283)	0.79 (0.642, 0.966)	
	p-value for the interaction	0.8283	0.8110	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 169: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4290	4173	4266
	# of Events	163	107	148
	Subj Yr Expo	9909.43	9483.27	9742.51
	Event Rate (%/yr)	1.64	1.13	1.52
	HR (95% CI)	1.07 (0.860, 1.342)	0.74 (0.577, 0.950)	
No	M	2692	2822	2727
	# of Events	90	75	83
	Subj Yr Expo	5815.42	5939.96	5741.97
	Event Rate (%/yr)	1.55	1.26	1.45
	HR (95% CI)	1.08 (0.803, 1.457)	0.88 (0.643, 1.202)	
	p-value for the interaction	0.9705	0.3985	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 170: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
NSAIDs				
Yes	M	1067	1088	1208
	# of Events	38	27	34
	Subj Yr Expo	2697.53	2749.04	2997.03
	Event Rate (%/yr)	1.41	0.98	1.13
	HR (95% CI)	1.28 (0.807, 2.034)	0.88 (0.530, 1.453)	
No	M	5915	5907	5785
	# of Events	215	155	197
	Subj Yr Expo	13027.33	12674.19	12487.45
	Event Rate (%/yr)	1.65	1.22	1.58
	HR (95% CI)	1.04 (0.858, 1.264)	0.77 (0.628, 0.957)	
	p-value for the interaction	0.4659	0.6754	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 171: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Verapamil				
Yes	M	345	324	332
	# of Events	20	14	4
	Subj Yr Expo	780.72	731.52	778.00
	Event Rate (%/yr)	2.56	1.91	0.51
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6637	6671	6661
	# of Events	233	168	227
	Subj Yr Expo	14944.14	14691.72	14706.48
	Event Rate (%/yr)	1.56	1.14	1.54
	HR (95% CI)	1.01 (0.843, 1.214)	0.74 (0.608, 0.907)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASECRP, POSTCRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 172: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	18.11	26.20	25.03
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6973	6983	6985
	# of Events	253	182	231
	Subj Yr Expo	15706.75	15397.03	15459.44
	Event Rate (%/yr)	1.61	1.18	1.49
	HR (95% CI)	1.08 (0.900, 1.286)	0.79 (0.652, 0.962)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 173: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Amiodarone				
Yes	M	1209	1196	1219
	# of Events	28	27	41
	Subj Yr Expo	2742.77	2609.01	2688.25
	Event Rate (%/yr)	1.02	1.03	1.53
	HR (95% CI)	0.67 (0.417, 1.090)	0.67 (0.415, 1.098)	
No	M	5773	5799	5774
	# of Events	225	155	190
	Subj Yr Expo	12982.09	12814.22	12796.23
	Event Rate (%/yr)	1.73	1.21	1.48
	HR (95% CI)	1.16 (0.959, 1.410)	0.82 (0.660, 1.009)	
	p-value for the interaction	0.0395	0.4840	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 174: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	3	3	1
	Subj Yr Expo	273.51	299.10	299.01
	Event Rate (%/yr)	1.10	1.00	0.33
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6863	6859	6867
	# of Events	250	179	230
	Subj Yr Expo	15451.35	15124.13	15185.46
	Event Rate (%/yr)	1.62	1.18	1.51
	HR (95% CI)	1.07 (0.892, 1.276)	0.78 (0.644, 0.952)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 175: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5743	5731	5714
	# of Events	198	150	196
	Subj Yr Expo	13149.20	12813.30	12881.75
	Event Rate (%/yr)	1.51	1.17	1.52
	HR (95% CI)	0.99 (0.813, 1.206)	0.77 (0.623, 0.954)	
No	M	1239	1264	1279
	# of Events	55	32	35
	Subj Yr Expo	2575.65	2609.93	2602.73
	Event Rate (%/yr)	2.14	1.23	1.34
	HR (95% CI)	1.57 (1.030, 2.392)	0.91 (0.562, 1.464)	
	p-value for the interaction	0.0525	0.5409	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 176: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.8: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Diuretics				
Yes	M	5122	5131	5148
	# of Events	175	124	156
	Subj Yr Expo	11503.76	11357.33	11443.97
	Event Rate (%/yr)	1.52	1.09	1.36
	HR (95% CI)	1.12 (0.906, 1.395)	0.80 (0.633, 1.015)	
No	M	1860	1864	1845
	# of Events	78	58	75
	Subj Yr Expo	4221.09	4065.90	4040.51
	Event Rate (%/yr)	1.85	1.43	1.86
	HR (95% CI)	0.96 (0.701, 1.317)	0.77 (0.544, 1.079)	
	p-value for the interaction	0.4322	0.8269	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 177: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.12: Adjudicated Endpoint of Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)
Subgroup Analysis for Center-Level INR TTR
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Period

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3262	3268	3391
	# of Events	110	73	94
	Subj Yr Expo	7512.81	7284.01	7904.77
	Event Rate (%/yr)	1.46	1.00	1.19
	HR (95% CI)	1.24 (0.944, 1.639)	0.85 (0.623, 1.147)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3503	3509	3594
	# of Events	134	107	137
	Subj Yr Expo	7762.69	7675.07	7579.52
	Event Rate (%/yr)	1.73	1.39	1.81
	HR (95% CI)	0.94 (0.741, 1.193)	0.77 (0.598, 0.993)	
	p-value for the interaction	0.1328	0.6556	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
Centers with TTR >= 60%	M	4977	4949	5178
	# of Events	175	120	155
	Subj Yr Expo	11373.43	10994.55	11894.75
	Event Rate (%/yr)	1.54	1.09	1.30
	HR (95% CI)	1.19 (0.955, 1.471)	0.84 (0.661, 1.064)	
Centers with TTR < 60%	M	1788	1828	1807
	# of Events	69	60	76
	Subj Yr Expo	3902.07	3964.54	3589.54
	Event Rate (%/yr)	1.77	1.51	2.12
	HR (95% CI)	0.82 (0.592, 1.135)	0.72 (0.510, 1.004)	
	p-value for the interaction	0.0660	0.4552	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1403	1407	1401
	# of Events	54	51	56
	Subj Yr Expo	3027.04	3031.52	2753.16
	Event Rate (%/yr)	1.78	1.68	2.03
	HR (95% CI)	0.83 (0.572, 1.206)	0.81 (0.557, 1.189)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2100	2102	2193
	# of Events	80	56	81
	Subj Yr Expo	4735.66	4643.55	4826.36
	Event Rate (%/yr)	1.69	1.21	1.68
	HR (95% CI)	1.02 (0.746, 1.385)	0.72 (0.515, 1.019)	

Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=6982)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=6995)	Warfarin (N=6993)
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1899	1902	2032
	# of Events	71	42	63
	Subj Yr Expo	4340.35	4256.33	4667.49
	Event Rate (%/yr)	1.64	0.99	1.35
	HR (95% CI)	1.22 (0.871, 1.718)	0.74 (0.500, 1.091)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1363	1366	1359
	# of Events	39	31	31
	Subj Yr Expo	3172.45	3027.69	3237.28
	Event Rate (%/yr)	1.23	1.02	0.96
	HR (95% CI)	1.30 (0.814, 2.091)	1.06 (0.646, 1.747)	
	p-value for the interaction	0.3737	0.6370	

Source data: DM, POSTGRP, CENTTTR, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, INR = International Normalized Ratio, TTR = Time in Therapeutic Range, M = Number of subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 178: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrumsspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.2.3 Endpunkt „Größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.3.1 Endpunkt „Größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf Safety-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	189	256	315
	Subj Yr Expo	11410.32	11212.10	11182.37
	Event Rate (%/yr)	1.66	2.28	2.82
	HR (95% CI)	0.59 (0.490, 0.703)	0.81 (0.687, 0.956)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	223	290	359
	Subj Yr Expo	7198.37	7136.83	6968.12
	Event Rate (%/yr)	3.10	4.06	5.15
	HR (95% CI)	0.61 (0.512, 0.715)	0.79 (0.678, 0.924)	
	p-value for the interaction	0.8065	0.8353	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years) (cont'd)				
<80	M	5805	5835	5817
	# of Events	305	420	494
	Subj Yr Expo	15600.59	15452.55	15299.23
	Event Rate (%/yr)	1.96	2.72	3.23
	HR (95% CI)	0.61 (0.525, 0.698)	0.84 (0.738, 0.957)	
>=80	M	1197	1177	1195
	# of Events	107	126	180
	Subj Yr Expo	3008.10	2896.38	2851.25
	Event Rate (%/yr)	3.56	4.35	6.31
	HR (95% CI)	0.57 (0.447, 0.722)	0.70 (0.554, 0.874)	
	p-value for the interaction	0.6775	0.1628	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 179: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	261	362	434
	Subj Yr Expo	11330.11	11411.75	11291.39
	Event Rate (%/yr)	2.30	3.17	3.84
	HR (95% CI)	0.60 (0.514, 0.699)	0.83 (0.720, 0.952)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	151	184	240
	Subj Yr Expo	7278.58	6937.18	6859.09
	Event Rate (%/yr)	2.07	2.65	3.50
	HR (95% CI)	0.59 (0.485, 0.728)	0.76 (0.624, 0.918)	
	p-value for the interaction	0.9455	0.4557	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 180: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	333	450	523
	Subj Yr Expo	15075.38	14877.34	14824.48
	Event Rate (%/yr)	2.21	3.02	3.53
	HR (95% CI)	0.63 (0.546, 0.719)	0.86 (0.756, 0.973)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	8	5	12
	Subj Yr Expo	236.29	244.68	205.58
	Event Rate (%/yr)	3.39	2.04	5.84
	HR (95% CI)	0.60 (0.238, 1.515)	0.36 (0.126, 1.014)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	55	78	110
	Subj Yr Expo	2580.45	2494.79	2431.58
	Event Rate (%/yr)	2.13	3.13	4.52
	HR (95% CI)	0.47 (0.340, 0.649)	0.69 (0.517, 0.925)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	3	0	0
	Subj Yr Expo	54.52	36.93	41.52
	Event Rate (%/yr)	5.50	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	2	0	0
	Subj Yr Expo	5.51	8.96	0.90
	Event Rate (%/yr)	36.33	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	11	13	29
	Subj Yr Expo	653.74	686.23	646.41
	Event Rate (%/yr)	1.68	1.89	4.49
	HR (95% CI)	0.38 (0.189, 0.757)	0.42 (0.219, 0.807)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 181: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	4	6	8
	Subj Yr Expo	131.21	132.44	141.18
	Event Rate (%/yr)	3.05	4.53	5.67
	HR (95% CI)	- (-,-)	0.84 (0.289, 2.446)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	135	148	178
	Subj Yr Expo	3280.69	3231.64	3192.53
	Event Rate (%/yr)	4.11	4.58	5.58
	HR (95% CI)	0.74 (0.592, 0.925)	0.82 (0.657, 1.018)	
	p-value for the interaction	-	0.9938	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 182: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	111	141	227
	Subj Yr Expo	4546.99	4462.88	4340.56
	Event Rate (%/yr)	2.44	3.16	5.23
	HR (95% CI)	0.47 (0.372, 0.586)	0.61 (0.491, 0.749)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	301	405	447
	Subj Yr Expo	14061.70	13886.05	13809.93
	Event Rate (%/yr)	2.14	2.92	3.24
	HR (95% CI)	0.66 (0.573, 0.767)	0.90 (0.788, 1.032)	
	p-value for the interaction	0.0115	0.0019	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 183: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	3	5	9
	Subj Yr Expo	93.68	160.71	108.81
	Event Rate (%/yr)	3.20	3.11	8.27
	HR (95% CI)	- (-,-)	0.34 (0.111, 1.059)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	94	128	173
	Subj Yr Expo	3243.83	3222.02	3130.24
	Event Rate (%/yr)	2.90	3.97	5.53
	HR (95% CI)	0.52 (0.406, 0.670)	0.72 (0.574, 0.906)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	209	272	305
	Subj Yr Expo	8063.29	7855.74	7905.33
	Event Rate (%/yr)	2.59	3.46	3.86
	HR (95% CI)	0.67 (0.565, 0.803)	0.90 (0.762, 1.057)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	106	141	187
	Subj Yr Expo	7207.88	7110.47	7006.10
	Event Rate (%/yr)	1.47	1.98	2.67
	HR (95% CI)	0.55 (0.436, 0.703)	0.75 (0.599, 0.928)	
	p-value for the interaction	0.2025	0.2200	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 184: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.41: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Major	# of Events	3	0	6	0	8	1
	Subj Yr Expo	94.64	6.71	150.15	11.72	96.71	14.31
	Event Rate (%/yr)	3.17	0.00	4.00	0.00	8.27	6.99

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 185: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.39: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Major	# of Events	28	6	31	6	39	6
	Subj Yr Expo	523.41	71.96	571.85	69.83	536.48	64.16
	Event Rate (%/yr)	5.35	8.34	5.42	8.59	7.27	9.35

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 186: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.43: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Major	# of Events	28	6	31	6	37	6
	Subj Yr Expo	522.02	66.23	568.44	62.49	524.01	58.05
	Event Rate (%/yr)	5.36	9.06	5.45	9.60	7.06	10.34

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 187: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min - 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	6	21	23
	Subj Yr Expo	651.57	631.33	572.61
	Event Rate (%/yr)	0.92	3.33	4.02
	HR (95% CI)	0.23 (0.092, 0.561)	0.83 (0.461, 1.509)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	406	525	651
	Subj Yr Expo	17957.12	17717.60	17577.87
	Event Rate (%/yr)	2.26	2.96	3.70
	HR (95% CI)	0.61 (0.540, 0.692)	0.80 (0.714, 0.898)	
	p-value for the interaction	0.0342	0.8691	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 188: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	0	1	3
	Subj Yr Expo	30.36	22.25	34.43
	Event Rate (%/yr)	0.00	4.49	8.71
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	412	545	671
	Subj Yr Expo	18578.33	18326.68	18116.05
	Event Rate (%/yr)	2.22	2.97	3.70
	HR (95% CI)	0.60 (0.530, 0.677)	0.80 (0.718, 0.900)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	32	53	81
	Subj Yr Expo	1788.49	1691.02	1667.12
	Event Rate (%/yr)	1.79	3.13	4.86
	HR (95% CI)	0.37 (0.246, 0.556)	0.65 (0.456, 0.914)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	380	493	593
	Subj Yr Expo	16820.20	16657.91	16483.36
	Event Rate (%/yr)	2.26	2.96	3.60
	HR (95% CI)	0.63 (0.553, 0.715)	0.82 (0.730, 0.928)	
	p-value for the interaction	0.0151	0.1958	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 189: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	155	209	260
	Subj Yr Expo	7496.35	7412.12	7284.23
	Event Rate (%/yr)	2.07	2.82	3.57
	HR (95% CI)	0.58 (0.475, 0.706)	0.79 (0.661, 0.951)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	257	337	414
	Subj Yr Expo	11109.45	10936.81	10866.25
	Event Rate (%/yr)	2.31	3.08	3.81
	HR (95% CI)	0.61 (0.521, 0.711)	0.81 (0.699, 0.933)	
	p-value for the interaction	0.6857	0.8737	

Source data: DM, BASECRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 190: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	290	395	476
	Subj Yr Expo	14663.99	14403.79	14269.60
	Event Rate (%/yr)	1.98	2.74	3.34
	HR (95% CI)	0.59 (0.513, 0.687)	0.82 (0.720, 0.940)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	122	151	198
	Subj Yr Expo	3944.70	3945.14	3880.89
	Event Rate (%/yr)	3.09	3.83	5.10
	HR (95% CI)	0.61 (0.485, 0.762)	0.75 (0.607, 0.927)	
	p-value for the interaction	0.8653	0.4702	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	159	215	266
	Subj Yr Expo	9013.72	8772.32	8899.09
	Event Rate (%/yr)	1.76	2.45	2.99
	HR (95% CI)	0.59 (0.485, 0.718)	0.82 (0.685, 0.982)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	253	331	408
	Subj Yr Expo	9576.50	9562.11	9237.37
	Event Rate (%/yr)	2.64	3.46	4.42
	HR (95% CI)	0.60 (0.513, 0.701)	0.78 (0.678, 0.907)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	131	180	210
	Subj Yr Expo	5631.81	5616.97	5356.48
	Event Rate (%/yr)	2.33	3.20	3.92
	HR (95% CI)	0.59 (0.478, 0.739)	0.82 (0.670, 0.999)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	86	104	134
	Subj Yr Expo	2755.48	2786.58	2671.23
	Event Rate (%/yr)	3.12	3.73	5.02
	HR (95% CI)	0.62 (0.475, 0.816)	0.74 (0.573, 0.955)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	26	34	47
	Subj Yr Expo	984.96	968.74	1019.58
	Event Rate (%/yr)	2.64	3.51	4.61
	HR (95% CI)	0.57 (0.355, 0.925)	0.78 (0.500, 1.205)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	10	13	17
	Subj Yr Expo	204.25	189.82	190.07
	Event Rate (%/yr)	4.90	6.85	8.94
	HR (95% CI)	0.56 (0.255, 1.236)	0.75 (0.366, 1.553)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 191: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS$_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	120	160	200
	Subj Yr Expo	5189.14	5001.47	5002.00
	Event Rate (%/yr)	2.31	3.20	4.00
	HR (95% CI)	0.58 (0.459, 0.722)	0.80 (0.651, 0.986)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	292	386	474
	Subj Yr Expo	13419.55	13347.46	13148.48
	Event Rate (%/yr)	2.18	2.89	3.60
	HR (95% CI)	0.61 (0.524, 0.701)	0.80 (0.701, 0.917)	
	p-value for the interaction	0.7126	0.9954	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 192: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	81	102	139
	Subj Yr Expo	3358.07	3282.43	3296.84
	Event Rate (%/yr)	2.41	3.11	4.22
	HR (95% CI)	0.58 (0.438, 0.759)	0.74 (0.576, 0.960)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	331	444	535
	Subj Yr Expo	15248.32	15066.50	14853.64
	Event Rate (%/yr)	2.17	2.95	3.60
	HR (95% CI)	0.60 (0.525, 0.690)	0.82 (0.720, 0.926)	
	p-value for the interaction	0.7780	0.5126	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 193: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	52	76	71
	Subj Yr Expo	2160.85	2099.78	2038.66
	Event Rate (%/yr)	2.41	3.62	3.48
	HR (95% CI)	0.68 (0.478, 0.974)	1.03 (0.744, 1.421)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	360	470	603
	Subj Yr Expo	16447.84	16249.15	16111.82
	Event Rate (%/yr)	2.19	2.89	3.74
	HR (95% CI)	0.59 (0.515, 0.669)	0.77 (0.687, 0.874)	
	p-value for the interaction	0.4475	0.1080	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 194: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	237	293	368
	Subj Yr Expo	10375.41	10575.82	10346.26
	Event Rate (%/yr)	2.28	2.77	3.56
	HR (95% CI)	0.65 (0.549, 0.761)	0.78 (0.668, 0.909)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	175	253	306
	Subj Yr Expo	8233.28	7773.11	7804.22
	Event Rate (%/yr)	2.13	3.25	3.92
	HR (95% CI)	0.54 (0.449, 0.651)	0.83 (0.706, 0.985)	
	p-value for the interaction	0.1567	0.5592	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 195: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	385	507	630
	Subj Yr Expo	17412.39	17209.02	17009.90
	Event Rate (%/yr)	2.21	2.95	3.70
	HR (95% CI)	0.60 (0.526, 0.678)	0.80 (0.709, 0.895)	
No	M	457	444	446
	# of Events	27	39	44
	Subj Yr Expo	1196.30	1139.91	1140.58
	Event Rate (%/yr)	2.26	3.42	3.86
	HR (95% CI)	0.59 (0.369, 0.958)	0.91 (0.588, 1.411)	
	p-value for the interaction	0.9626	0.6568	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 196: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	160	224	278
	Subj Yr Expo	6749.13	6614.38	6474.13
	Event Rate (%/yr)	2.37	3.39	4.29
	HR (95% CI)	0.55 (0.455, 0.671)	0.79 (0.662, 0.943)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	252	322	396
	Subj Yr Expo	11859.56	11734.55	11676.35
	Event Rate (%/yr)	2.12	2.74	3.39
	HR (95% CI)	0.63 (0.535, 0.733)	0.81 (0.700, 0.939)	
	p-value for the interaction	0.3373	0.8225	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 197: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.25: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	155	188	214
	Subj Yr Expo	4141.52	4128.75	4079.68
	Event Rate (%/yr)	3.74	4.55	5.25
	HR (95% CI)	0.71 (0.581, 0.877)	0.87 (0.711, 1.053)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	141	158	190
	Subj Yr Expo	3482.32	3437.86	3409.47
	Event Rate (%/yr)	4.05	4.60	5.57
	HR (95% CI)	0.73 (0.585, 0.904)	0.82 (0.665, 1.016)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	42	53	78
	Subj Yr Expo	2176.82	2142.28	2089.33
	Event Rate (%/yr)	1.93	2.47	3.73
	HR (95% CI)	0.52 (0.357, 0.756)	0.67 (0.471, 0.946)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	67	97	116
	Subj Yr Expo	2808.38	2734.47	2701.33
	Event Rate (%/yr)	2.39	3.55	4.29
	HR (95% CI)	0.55 (0.411, 0.748)	0.83 (0.631, 1.083)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	76	106	143
	Subj Yr Expo	6519.00	6440.25	6435.01
	Event Rate (%/yr)	1.17	1.65	2.22
	HR (95% CI)	0.53 (0.398, 0.694)	0.74 (0.576, 0.953)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	51	69	80
	Subj Yr Expo	2041.69	2003.00	1941.93
	Event Rate (%/yr)	2.50	3.44	4.12
	HR (95% CI)	0.61 (0.427, 0.863)	0.84 (0.609, 1.161)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	21	33	43
	Subj Yr Expo	921.28	900.18	903.21
	Event Rate (%/yr)	2.28	3.67	4.76
	HR (95% CI)	0.48 (0.283, 0.804)	0.77 (0.490, 1.214)	
	p-value for the interaction	0.3893	0.8172	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 198: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.27: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2009	2060	2083
	# of Events	131	198	258
	Subj Yr Expo	5295.61	5278.83	5269.33
	Event Rate (%/yr)	2.47	3.75	4.90
	HR (95% CI)	0.51 (0.411, 0.625)	0.77 (0.640, 0.927)	
No	M	4993	4952	4929
	# of Events	281	348	416
	Subj Yr Expo	13313.08	13070.11	12881.16
	Event Rate (%/yr)	2.11	2.66	3.23
	HR (95% CI)	0.65 (0.562, 0.761)	0.82 (0.715, 0.951)	
	p-value for the interaction	0.0521	0.5614	

Source data: DM, BASECRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 199: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.27: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	146	172	163
	# of Events	14	20	23
	Subj Yr Expo	367.27	407.02	382.28
	Event Rate (%/yr)	3.81	4.91	6.02
	HR (95% CI)	0.64 (0.326, 1.248)	0.83 (0.454, 1.503)	
No	M	6856	6840	6849
	# of Events	398	526	651
	Subj Yr Expo	18241.42	17941.91	17768.20
	Event Rate (%/yr)	2.18	2.93	3.66
	HR (95% CI)	0.60 (0.526, 0.675)	0.80 (0.714, 0.899)	
	p-value for the interaction	0.9010	0.9680	

Source data: DM, BASECRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 200: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.27: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Clopidogrel				
Yes	M	137	160	147
	# of Events	14	19	21
	Subj Yr Expo	343.16	369.97	338.17
	Event Rate (%/yr)	4.08	5.14	6.21
	HR (95% CI)	0.66 (0.336, 1.312)	0.84 (0.452, 1.556)	
No	M	6865	6852	6865
	# of Events	398	527	653
	Subj Yr Expo	18265.53	17978.96	17812.32
	Event Rate (%/yr)	2.18	2.93	3.67
	HR (95% CI)	0.59 (0.525, 0.674)	0.80 (0.713, 0.898)	
	p-value for the interaction	0.8063	0.9037	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 201: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.27: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Ticlopidine				
Yes	M	8	12	16
	# of Events	0	1	2
	Subj Yr Expo	21.65	37.05	44.11
	Event Rate (%/yr)	0.00	2.70	4.53
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6994	7000	6996
	# of Events	412	545	672
	Subj Yr Expo	18587.04	18311.88	18106.37
	Event Rate (%/yr)	2.22	2.98	3.71
	HR (95% CI)	0.60 (0.529, 0.676)	0.80 (0.717, 0.899)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 202: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.27: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Prasugrel				
Yes	M	1	0	0
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	2.47	-	-
	Event Rate (%/yr)	0.00	-	-
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	7001	7012	7012
	# of Events	412	546	674
	Subj Yr Expo	18606.22	18348.93	18150.48
	Event Rate (%/yr)	2.21	2.98	3.71
	HR (95% CI)	0.60 (0.528, 0.674)	0.80 (0.716, 0.898)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 203: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	200	270	342
	Subj Yr Expo	6936.46	6775.07	6667.61
	Event Rate (%/yr)	2.88	3.99	5.13
	HR (95% CI)	0.56 (0.472, 0.668)	0.78 (0.662, 0.911)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	212	276	332
	Subj Yr Expo	11672.23	11573.86	11482.87
	Event Rate (%/yr)	1.82	2.38	2.89
	HR (95% CI)	0.63 (0.530, 0.749)	0.83 (0.704, 0.970)	
	p-value for the interaction	0.3473	0.5865	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 204: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	48	59	83
	Subj Yr Expo	1471.42	1283.20	1271.59
	Event Rate (%/yr)	3.26	4.60	6.53
	HR (95% CI)	0.50 (0.349, 0.712)	0.71 (0.508, 0.990)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	364	487	591
	Subj Yr Expo	17137.27	17065.73	16878.89
	Event Rate (%/yr)	2.12	2.85	3.50
	HR (95% CI)	0.61 (0.534, 0.693)	0.82 (0.723, 0.919)	
	p-value for the interaction	0.2941	0.4575	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 205: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	39	46	58
	Subj Yr Expo	1096.21	974.13	952.31
	Event Rate (%/yr)	3.56	4.72	6.09
	HR (95% CI)	0.58 (0.385, 0.873)	0.78 (0.530, 1.151)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	373	500	616
	Subj Yr Expo	17512.48	17374.80	17198.17
	Event Rate (%/yr)	2.13	2.88	3.58
	HR (95% CI)	0.60 (0.524, 0.677)	0.80 (0.715, 0.905)	
	p-value for the interaction	0.8748	0.8396	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 206: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	263	349	418
	Subj Yr Expo	11580.91	11068.11	11248.15
	Event Rate (%/yr)	2.27	3.15	3.72
	HR (95% CI)	0.61 (0.522, 0.711)	0.85 (0.735, 0.977)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	149	197	256
	Subj Yr Expo	7027.78	7280.82	6902.34
	Event Rate (%/yr)	2.12	2.71	3.71
	HR (95% CI)	0.58 (0.471, 0.705)	0.73 (0.608, 0.882)	
	p-value for the interaction	0.6719	0.2257	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 207: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	90	118	147
	Subj Yr Expo	2939.22	2949.87	3246.85
	Event Rate (%/yr)	3.06	4.00	4.53
	HR (95% CI)	0.68 (0.525, 0.888)	0.89 (0.696, 1.131)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	322	428	527
	Subj Yr Expo	15669.47	15399.06	14903.63
	Event Rate (%/yr)	2.05	2.78	3.54
	HR (95% CI)	0.58 (0.506, 0.668)	0.79 (0.692, 0.893)	
	p-value for the interaction	0.2924	0.3856	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 208: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	16	28	32
	Subj Yr Expo	933.64	849.61	877.40
	Event Rate (%/yr)	1.71	3.30	3.65
	HR (95% CI)	0.46 (0.250, 0.837)	0.90 (0.543, 1.488)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	396	518	642
	Subj Yr Expo	17675.05	17499.32	17273.08
	Event Rate (%/yr)	2.24	2.96	3.72
	HR (95% CI)	0.60 (0.533, 0.685)	0.80 (0.710, 0.895)	
	p-value for the interaction	0.3777	0.6793	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 209: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	1	0
	Subj Yr Expo	21.06	29.12	26.09
	Event Rate (%/yr)	0.00	3.43	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	412	545	674
	Subj Yr Expo	18587.63	18319.81	18124.39
	Event Rate (%/yr)	2.22	2.97	3.72
	HR (95% CI)	0.60 (0.528, 0.674)	0.80 (0.715, 0.897)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 210: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	60	95	99
	Subj Yr Expo	3233.51	3111.38	3158.06
	Event Rate (%/yr)	1.86	3.05	3.13
	HR (95% CI)	0.59 (0.431, 0.819)	0.97 (0.735, 1.291)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	352	451	575
	Subj Yr Expo	15375.18	15237.55	14992.42
	Event Rate (%/yr)	2.29	2.96	3.84
	HR (95% CI)	0.60 (0.523, 0.682)	0.77 (0.683, 0.874)	
	p-value for the interaction	0.9629	0.1407	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 211: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	8	13	13
	Subj Yr Expo	326.86	350.72	332.68
	Event Rate (%/yr)	2.45	3.71	3.91
	HR (95% CI)	0.64 (0.270, 1.540)	1.01 (0.469, 2.173)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	404	533	661
	Subj Yr Expo	18281.83	17998.21	17817.80
	Event Rate (%/yr)	2.21	2.96	3.71
	HR (95% CI)	0.60 (0.527, 0.675)	0.80 (0.713, 0.896)	
	p-value for the interaction	0.9149	0.6844	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 212: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	327	443	574
	Subj Yr Expo	15357.26	15048.77	14904.70
	Event Rate (%/yr)	2.13	2.94	3.85
	HR (95% CI)	0.55 (0.484, 0.634)	0.77 (0.677, 0.867)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	85	103	100
	Subj Yr Expo	3251.43	3300.16	3245.78
	Event Rate (%/yr)	2.61	3.12	3.08
	HR (95% CI)	0.85 (0.635, 1.134)	1.01 (0.768, 1.335)	
	p-value for the interaction	0.0098	0.0735	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 213: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.29: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	335	423	526
	Subj Yr Expo	13526.32	13361.91	13261.41
	Event Rate (%/yr)	2.48	3.17	3.97
	HR (95% CI)	0.63 (0.547, 0.720)	0.80 (0.704, 0.910)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	77	123	148
	Subj Yr Expo	5082.37	4987.02	4889.07
	Event Rate (%/yr)	1.52	2.47	3.03
	HR (95% CI)	0.50 (0.375, 0.653)	0.81 (0.638, 1.031)	
	p-value for the interaction	0.1267	0.9250	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

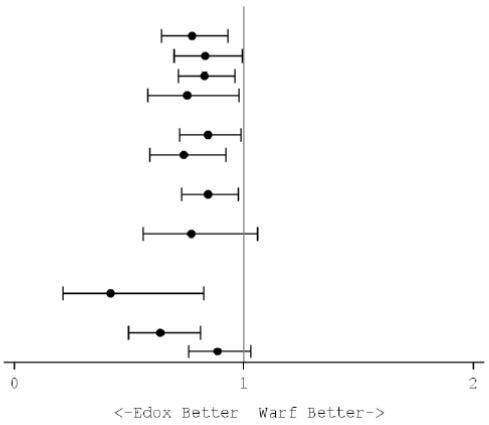
Abbildung 214: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.3.2 Endpunkt „Größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Protocol DU176b-C-U301 Figure 14.3.1.147

Adjudicated Major Bleeding Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

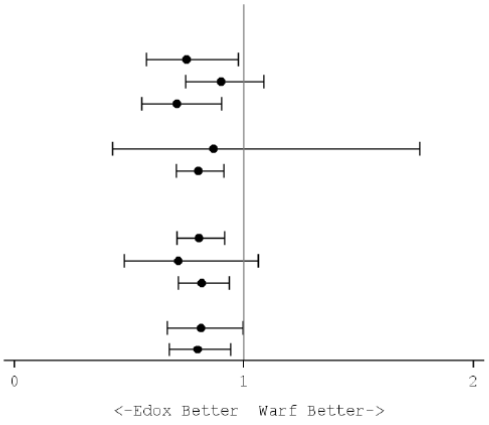
Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Adjudicated Major Bleed	P-value for Interaction
Age (years)				
<75	194/ 4174 (2.02)	254/ 4207 (2.62)		0.5703
>=75	224/ 2838 (4.01)	270/ 2805 (4.83)		
<80	320/ 5835 (2.45)	387/ 5817 (2.96)		0.5422
>=80	98/ 1177 (4.62)	137/ 1195 (6.21)		
Gender				
Male	283/ 4353 (2.90)	336/ 4383 (3.47)		0.3398
Female	135/ 2659 (2.48)	188/ 2629 (3.35)		
Race				
Caucasian	335/ 5679 (2.72)	404/ 5679 (3.23)		
Black	4/ 96 (2.12)	8/ 88 (4.92)		
Asian	67/ 956 (3.22)	86/ 963 (4.21)		
AIAN	0/ 13 (0.00)	0/ 16 (0.00)		
NHPI	0/ 3 (0.00)	0/ 1 (0.00)		
Other	12/ 265 (2.06)	26/ 265 (4.85)		
Dose Adjusted At Rand				
Yes	104/ 1776 (3.05)	166/ 1780 (4.85)		0.0232
No	314/ 5236 (2.66)	358/ 5232 (3.02)		

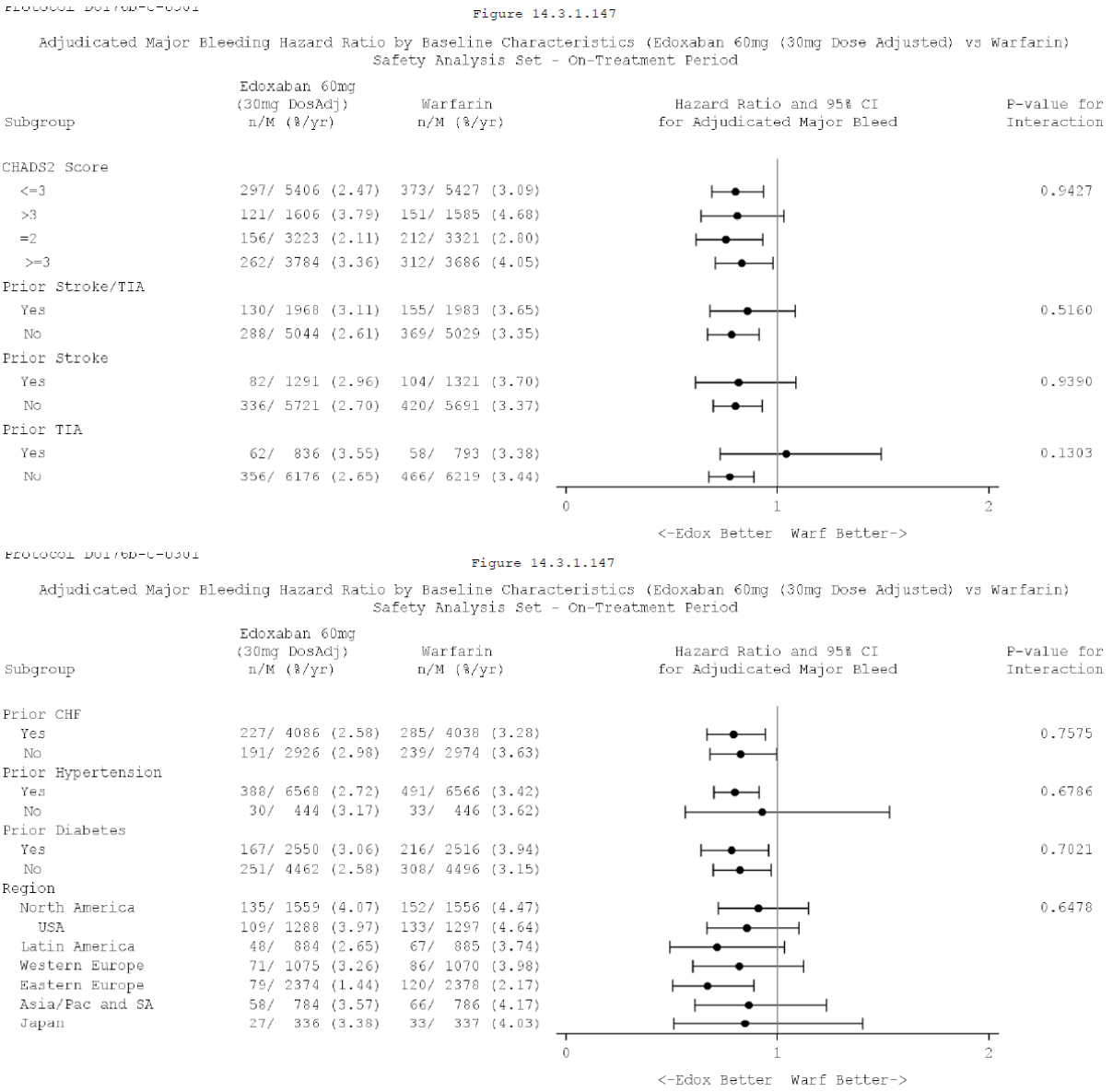


Protocol DU176b-C-U301 Figure 14.3.1.147

Adjudicated Major Bleeding Hazard Ratio by Baseline Characteristics (Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Adjudicated Major Bleed	P-value for Interaction
CrCL (mL/min)				
<30	4/ 70 (6.76)	5/ 51 (9.29)		0.2501
30 - <=50	96/ 1302 (3.91)	128/ 1305 (5.23)		
>50 - <80	209/ 3007 (3.20)	237/ 3048 (3.55)		
>=80	109/ 2633 (1.77)	154/ 2608 (2.52)		
Verap/Quin Use At Rand				
Yes	15/ 241 (2.84)	16/ 222 (3.21)		0.7440
No	403/ 6771 (2.75)	508/ 6790 (3.44)		
Weight (kg)				
<=40	1/ 11 (5.89)	1/ 16 (3.53)		
>40	417/ 7001 (2.75)	523/ 6996 (3.43)		
<=60	41/ 681 (3.18)	59/ 698 (4.51)		0.5254
>60	377/ 6331 (2.71)	465/ 6314 (3.33)		
VKA Use At Rand				
Naive	173/ 2879 (2.86)	211/ 2888 (3.53)		0.8847
Experienced	245/ 4133 (2.67)	313/ 4124 (3.36)		





Source data: Table 14.3.1.24 (TBD800)

Note: DosAdj = Dose Adjusted, AIAN = American Indian/Alaskan Native, NHPI = Native Hawaiian/Pacific Islander, Rand = Randomization, Verap = Verapamil, Quin = Quinidine, TIA = Transient Ischemic Attack, CHF = Congestive Heart Failure, Asia/Pac and SA = Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan).
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 215: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Baselinecharakteristika für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Figure 14.3.1.149

Adjudicated Major Bleeding Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Adjudicated Major Bleed	P-value for Interaction
Aspirin				
Yes	209/ 2636 (3.87)	267/ 2626 (4.95)		0.7122
No	209/ 4376 (2.13)	257/ 4386 (2.60)		
Antiplate Excl Aspirin				
Yes	40/ 500 (4.02)	61/ 518 (6.00)		0.4031
No	378/ 6512 (2.66)	463/ 6494 (3.25)		
Thienopyridines				
Yes	34/ 383 (4.72)	39/ 388 (5.23)		0.5980
No	384/ 6629 (2.65)	485/ 6624 (3.34)		
Lipid Lowering Agents				
Yes	260/ 4185 (2.78)	325/ 4279 (3.38)		0.6722
No	158/ 2827 (2.71)	199/ 2733 (3.51)		
NSAIDs				
Yes	99/ 1089 (3.71)	113/ 1208 (3.87)		0.1345
No	319/ 5923 (2.55)	411/ 5804 (3.33)		

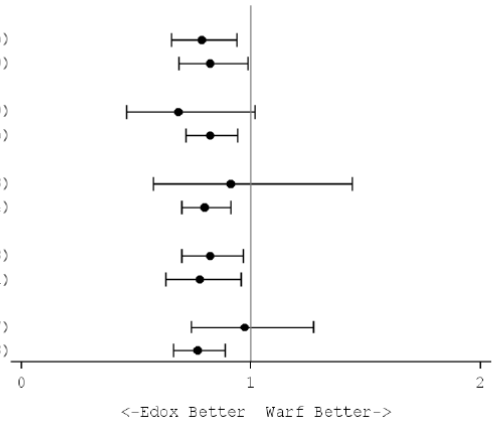
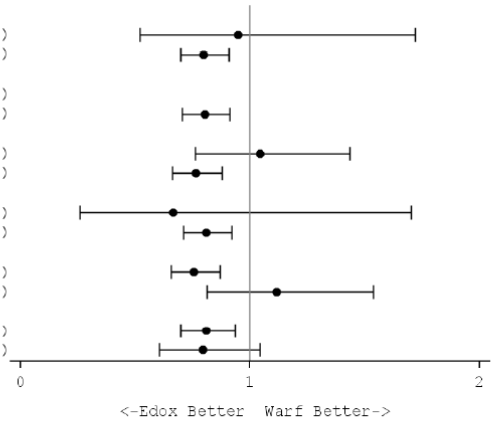


Figure 14.3.1.149

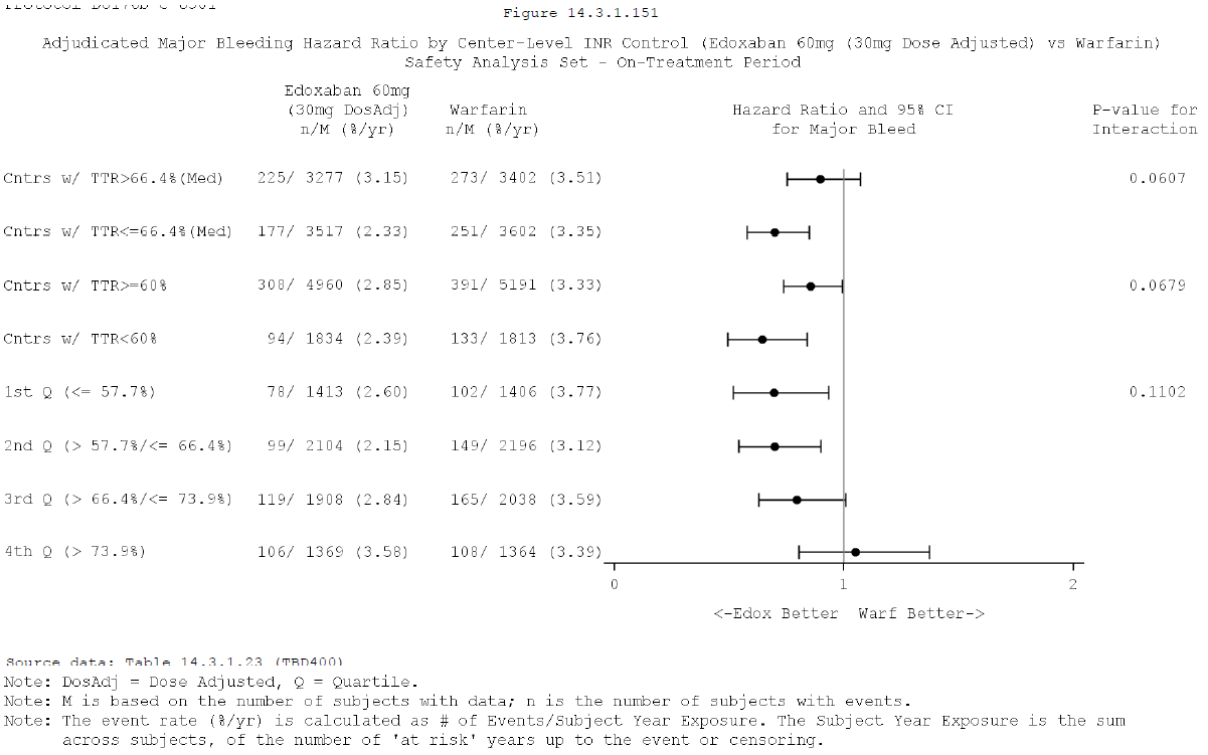
Adjudicated Major Bleeding Hazard Ratio by Concomitant Medication Use During the Study
(Edoxaban 60mg (30mg Dose Adjusted) vs Warfarin)
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Adjudicated Major Bleed	P-value for Interaction
Verapamil				
Yes	20/ 325 (2.81)	22/ 332 (2.91)		0.5815
No	398/ 6687 (2.75)	502/ 6680 (3.46)		
Quinidine				
Yes	1/ 12 (4.23)	0/ 8 (0.00)		
No	417/ 7000 (2.75)	524/ 7004 (3.44)		
Amiodarone				
Yes	77/ 1202 (2.98)	76/ 1220 (2.85)		0.0768
No	341/ 5810 (2.70)	448/ 5792 (3.55)		
Dronedarone				
Yes	7/ 136 (2.44)	11/ 126 (3.78)		0.6060
No	411/ 6876 (2.76)	513/ 6886 (3.42)		
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	338/ 5744 (2.67)	452/ 5731 (3.56)		0.0272
No	80/ 1268 (3.12)	72/ 1281 (2.79)		
Diuretics				
Yes	325/ 5142 (2.91)	407/ 5163 (3.61)		0.9052
No	93/ 1870 (2.31)	117/ 1849 (2.92)		



Source data: Table 14.3.1.28 (TBD802)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, Antiplate Excl Aspirin = Anti-platelet Drug Excluding Aspirin, Lipid Lowering Agents = Lipid Lowering Agents (Statins, Others).
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 216: *Forest Plots* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation während der Studie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode



Source data: Table 14.3.1.23 (TBD400)
Note: DosAdj = Dose Adjusted, Q = Quartile.
Note: M is based on the number of subjects with data; n is the number of subjects with events.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 217: *Forest Plot* der Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Zentrumspezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	121	194	254
	Subj Yr Expo	9850.86	9609.81	9688.85
	Event Rate (%/yr)	1.23	2.02	2.62
	HR (95% CI)	0.47 (0.377, 0.581)	0.77 (0.640, 0.930)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	133	224	270
	Subj Yr Expo	5882.31	5591.63	5589.25
	Event Rate (%/yr)	2.26	4.01	4.83
	HR (95% CI)	0.47 (0.384, 0.581)	0.83 (0.696, 0.993)	
	p-value for the interaction	0.9550	0.5703	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years) (cont'd)				
<80	M	5805	5835	5817
	# of Events	193	320	387
	Subj Yr Expo	13339.60	13078.75	13070.94
	Event Rate (%/yr)	1.45	2.45	2.96
	HR (95% CI)	0.49 (0.412, 0.582)	0.83 (0.712, 0.958)	
>=80	M	1197	1177	1195
	# of Events	61	98	137
	Subj Yr Expo	2393.57	2122.69	2207.16
	Event Rate (%/yr)	2.55	4.62	6.21
	HR (95% CI)	0.42 (0.307, 0.563)	0.75 (0.581, 0.977)	
	p-value for the interaction	0.3692	0.5422	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 218: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	161	283	336
	Subj Yr Expo	9691.09	9757.06	9670.74
	Event Rate (%/yr)	1.66	2.90	3.47
	HR (95% CI)	0.48 (0.398, 0.580)	0.84 (0.718, 0.985)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	93	135	188
	Subj Yr Expo	6042.09	5444.38	5607.36
	Event Rate (%/yr)	1.54	2.48	3.35
	HR (95% CI)	0.46 (0.359, 0.590)	0.74 (0.591, 0.920)	
	p-value for the interaction	0.7777	0.3398	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 219: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	202	335	404
	Subj Yr Expo	12773.03	12315.60	12501.28
	Event Rate (%/yr)	1.58	2.72	3.23
	HR (95% CI)	0.49 (0.414, 0.580)	0.84 (0.729, 0.974)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	5	4	8
	Subj Yr Expo	189.62	188.43	162.77
	Event Rate (%/yr)	2.64	2.12	4.92
	HR (95% CI)	0.58 (0.178, 1.896)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	34	67	86
	Subj Yr Expo	2178.64	2078.89	2042.21
	Event Rate (%/yr)	1.56	3.22	4.21
	HR (95% CI)	0.37 (0.250, 0.552)	0.77 (0.558, 1.057)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	1	0	0
	Subj Yr Expo	39.94	27.54	34.81
	Event Rate (%/yr)	2.50	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	1	0	0
	Subj Yr Expo	4.71	8.94	0.90
	Event Rate (%/yr)	21.22	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	11	12	26
	Subj Yr Expo	544.42	582.03	536.12
	Event Rate (%/yr)	2.02	2.06	4.85
	HR (95% CI)	0.41 (0.203, 0.838)	0.42 (0.212, 0.823)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 220: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	2	4	6
	Subj Yr Expo	101.16	107.36	114.12
	Event Rate (%/yr)	1.98	3.73	5.26
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	77	104	125
	Subj Yr Expo	2696.76	2574.90	2687.68
	Event Rate (%/yr)	2.86	4.04	4.65
	HR (95% CI)	0.62 (0.465, 0.819)	0.87 (0.668, 1.124)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 221: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	54	104	166
	Subj Yr Expo	3601.08	3415.38	3422.74
	Event Rate (%/yr)	1.50	3.05	4.85
	HR (95% CI)	0.31 (0.229, 0.423)	0.63 (0.495, 0.809)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	200	314	358
	Subj Yr Expo	12132.09	11786.06	11855.36
	Event Rate (%/yr)	1.65	2.66	3.02
	HR (95% CI)	0.55 (0.460, 0.651)	0.88 (0.759, 1.028)	
	p-value for the interaction	0.0017	0.0232	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 222: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	0	4	5
	Subj Yr Expo	39.63	59.16	53.83
	Event Rate (%/yr)	0.00	6.76	9.29
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	50	96	128
	Subj Yr Expo	2491.21	2457.43	2448.96
	Event Rate (%/yr)	2.01	3.91	5.23
	HR (95% CI)	0.38 (0.276, 0.530)	0.75 (0.575, 0.975)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	135	209	237
	Subj Yr Expo	6932.22	6538.11	6674.28
	Event Rate (%/yr)	1.95	3.20	3.55
	HR (95% CI)	0.55 (0.447, 0.682)	0.90 (0.747, 1.084)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	69	109	154
	Subj Yr Expo	6270.11	6146.74	6101.03
	Event Rate (%/yr)	1.10	1.77	2.52
	HR (95% CI)	0.44 (0.330, 0.583)	0.71 (0.552, 0.903)	
	p-value for the interaction	0.1428	0.2501	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 223: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.38: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Major	# of Events	9	3	17	5	17	5
	Subj Yr Expo	252.58	49.40	248.92	45.14	262.01	43.25
	Event Rate (%/yr)	3.56	6.07	6.83	11.08	6.49	11.56

Source data: DMLB, ONT3BCT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 224: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.40: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Major	# of Events	0	0	4	0	4	1
	Subj Yr Expo	37.34	5.93	53.12	7.90	42.63	11.92
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	7.53	0.00	9.38	8.39

Source data: DMLB, ONTRTCNT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 225: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.38: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Major	# of Events	9	3	17	5	17	5
	Subj Yr Expo	252.58	49.40	248.92	45.14	262.01	43.25
	Event Rate (%/yr)	3.56	6.07	6.83	11.08	6.49	11.56

Source data: DMLB, ONT3BCT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 226: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.42: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Major	# of Events	9	3	17	5	17	5
	Subj Yr Expo	252.13	44.49	247.05	40.61	256.15	39.16
	Event Rate (%/yr)	3.57	6.74	6.88	12.31	6.64	12.77

Source data: DMLB, ONT3B1CT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 227: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min – 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	4	15	16
	Subj Yr Expo	530.51	528.47	498.25
	Event Rate (%/yr)	0.75	2.84	3.21
	HR (95% CI)	- (-,-)	0.87 (0.426, 1.765)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	250	403	508
	Subj Yr Expo	15202.66	14672.97	14779.85
	Event Rate (%/yr)	1.64	2.75	3.44
	HR (95% CI)	0.48 (0.412, 0.558)	0.80 (0.703, 0.913)	
	p-value for the interaction	-	0.7440	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 228: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	0	1	1
	Subj Yr Expo	21.74	16.97	28.30
	Event Rate (%/yr)	0.00	5.89	3.53
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	254	417	523
	Subj Yr Expo	15711.43	15184.47	15249.80
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.75	3.43
	HR (95% CI)	0.47 (0.407, 0.549)	0.80 (0.706, 0.913)	
	p-value for the interaction	-	-	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	13	41	59
	Subj Yr Expo	1408.31	1287.58	1308.46
	Event Rate (%/yr)	0.92	3.18	4.51
	HR (95% CI)	0.21 (0.114, 0.378)	0.71 (0.478, 1.062)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	241	377	465
	Subj Yr Expo	14324.86	13913.86	13969.64
	Event Rate (%/yr)	1.68	2.71	3.33
	HR (95% CI)	0.51 (0.434, 0.592)	0.82 (0.712, 0.934)	
	p-value for the interaction	0.0047	0.5254	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 229: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	107	173	211
	Subj Yr Expo	6243.31	6041.07	5970.80
	Event Rate (%/yr)	1.71	2.86	3.53
	HR (95% CI)	0.49 (0.385, 0.613)	0.81 (0.665, 0.994)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	147	245	313
	Subj Yr Expo	9487.06	9160.37	9307.30
	Event Rate (%/yr)	1.55	2.67	3.36
	HR (95% CI)	0.46 (0.381, 0.564)	0.80 (0.675, 0.943)	
	p-value for the interaction	0.7780	0.8847	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 230: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	174	297	373
	Subj Yr Expo	12461.50	12006.55	12051.89
	Event Rate (%/yr)	1.40	2.47	3.09
	HR (95% CI)	0.45 (0.378, 0.541)	0.80 (0.687, 0.933)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	80	121	151
	Subj Yr Expo	3271.67	3194.89	3226.21
	Event Rate (%/yr)	2.45	3.79	4.68
	HR (95% CI)	0.53 (0.400, 0.689)	0.81 (0.638, 1.029)	
	p-value for the interaction	0.3733	0.9427	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	98	156	212
	Subj Yr Expo	7677.48	7385.65	7568.04
	Event Rate (%/yr)	1.28	2.11	2.80
	HR (95% CI)	0.46 (0.359, 0.579)	0.75 (0.613, 0.928)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	156	262	312
	Subj Yr Expo	8042.92	7806.48	7702.75
	Event Rate (%/yr)	1.94	3.36	4.05
	HR (95% CI)	0.48 (0.397, 0.583)	0.83 (0.704, 0.978)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	76	141	161
	Subj Yr Expo	4771.24	4611.59	4476.54
	Event Rate (%/yr)	1.59	3.06	3.60
	HR (95% CI)	0.44 (0.339, 0.584)	0.85 (0.680, 1.068)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	57	85	105
	Subj Yr Expo	2292.03	2278.38	2227.30
	Event Rate (%/yr)	2.49	3.73	4.71
	HR (95% CI)	0.53 (0.384, 0.731)	0.79 (0.593, 1.050)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	15	25	31
	Subj Yr Expo	814.31	770.23	839.91
	Event Rate (%/yr)	1.84	3.25	3.69
	HR (95% CI)	0.50 (0.269, 0.927)	0.90 (0.533, 1.524)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	8	11	15
	Subj Yr Expo	165.34	146.28	159.00
	Event Rate (%/yr)	4.84	7.52	9.43
	HR (95% CI)	0.51 (0.217, 1.217)	0.76 (0.349, 1.661)	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 231: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS$_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	78	130	155
	Subj Yr Expo	4362.55	4180.61	4250.33
	Event Rate (%/yr)	1.79	3.11	3.65
	HR (95% CI)	0.49 (0.372, 0.641)	0.86 (0.679, 1.081)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	176	288	369
	Subj Yr Expo	11370.62	11020.83	11027.77
	Event Rate (%/yr)	1.55	2.61	3.35
	HR (95% CI)	0.46 (0.388, 0.555)	0.78 (0.669, 0.911)	
	p-value for the interaction	0.7592	0.5160	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 232: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	53	82	104
	Subj Yr Expo	2821.46	2766.07	2814.32
	Event Rate (%/yr)	1.88	2.96	3.70
	HR (95% CI)	0.51 (0.369, 0.717)	0.81 (0.610, 1.087)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	201	336	420
	Subj Yr Expo	12909.41	12435.37	12463.78
	Event Rate (%/yr)	1.56	2.70	3.37
	HR (95% CI)	0.46 (0.390, 0.546)	0.80 (0.694, 0.925)	
	p-value for the interaction	0.5751	0.9390	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 233: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	33	62	58
	Subj Yr Expo	1817.34	1744.69	1716.96
	Event Rate (%/yr)	1.82	3.55	3.38
	HR (95% CI)	0.53 (0.347, 0.816)	1.04 (0.728, 1.490)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	221	356	466
	Subj Yr Expo	13915.83	13456.75	13561.14
	Event Rate (%/yr)	1.59	2.65	3.44
	HR (95% CI)	0.47 (0.396, 0.546)	0.77 (0.674, 0.889)	
	p-value for the interaction	0.5805	0.1303	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 234: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	150	227	285
	Subj Yr Expo	8783.89	8785.64	8693.46
	Event Rate (%/yr)	1.71	2.58	3.28
	HR (95% CI)	0.52 (0.431, 0.640)	0.79 (0.664, 0.941)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	104	191	239
	Subj Yr Expo	6949.28	6415.80	6584.64
	Event Rate (%/yr)	1.50	2.98	3.63
	HR (95% CI)	0.41 (0.326, 0.517)	0.82 (0.680, 0.996)	
	p-value for the interaction	0.1124	0.7575	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 235: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	236	388	491
	Subj Yr Expo	14766.32	14254.97	14365.41
	Event Rate (%/yr)	1.60	2.72	3.42
	HR (95% CI)	0.47 (0.401, 0.547)	0.80 (0.698, 0.912)	
No	M	457	444	446
	# of Events	18	30	33
	Subj Yr Expo	966.86	946.47	912.69
	Event Rate (%/yr)	1.86	3.17	3.62
	HR (95% CI)	0.53 (0.300, 0.942)	0.93 (0.561, 1.528)	
	p-value for the interaction	0.7114	0.6786	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 236: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	100	167	216
	Subj Yr Expo	5755.52	5464.28	5485.37
	Event Rate (%/yr)	1.74	3.06	3.94
	HR (95% CI)	0.44 (0.349, 0.560)	0.78 (0.638, 0.957)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	154	251	308
	Subj Yr Expo	9977.66	9737.16	9792.73
	Event Rate (%/yr)	1.54	2.58	3.15
	HR (95% CI)	0.49 (0.404, 0.595)	0.82 (0.695, 0.970)	
	p-value for the interaction	0.5178	0.7021	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 237: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.24: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	88	135	152
	Subj Yr Expo	3419.89	3317.88	3400.38
	Event Rate (%/yr)	2.57	4.07	4.47
	HR (95% CI)	0.58 (0.443, 0.748)	0.91 (0.720, 1.146)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	81	109	133
	Subj Yr Expo	2852.98	2746.44	2868.31
	Event Rate (%/yr)	2.84	3.97	4.64
	HR (95% CI)	0.61 (0.466, 0.809)	0.85 (0.663, 1.102)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	31	48	67
	Subj Yr Expo	1868.68	1813.82	1789.60
	Event Rate (%/yr)	1.66	2.65	3.74
	HR (95% CI)	0.45 (0.292, 0.685)	0.71 (0.492, 1.031)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	32	71	86
	Subj Yr Expo	2283.42	2177.56	2158.76
	Event Rate (%/yr)	1.40	3.26	3.98
	HR (95% CI)	0.35 (0.234, 0.528)	0.82 (0.597, 1.121)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	56	79	120
	Subj Yr Expo	5643.15	5469.45	5528.67
	Event Rate (%/yr)	0.99	1.44	2.17
	HR (95% CI)	0.46 (0.334, 0.629)	0.67 (0.502, 0.886)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	33	58	66
	Subj Yr Expo	1712.42	1623.82	1582.34
	Event Rate (%/yr)	1.93	3.57	4.17
	HR (95% CI)	0.46 (0.304, 0.704)	0.86 (0.607, 1.229)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	14	27	33
	Subj Yr Expo	805.61	798.92	818.35
	Event Rate (%/yr)	1.74	3.38	4.03
	HR (95% CI)	0.44 (0.236, 0.821)	0.84 (0.509, 1.402)	
	p-value for the interaction	0.4887	0.6478	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 238: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.23: Adjudicated Bleeding Events by Center-Level INR TTR
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major Bleed				
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3273	3277	3402
	# of Events	122	225	273
	Subj Yr Expo	7517.34	7148.13	7787.26
	Event Rate (%/yr)	1.62	3.15	3.51
	HR (95% CI)	0.47 (0.377, 0.578)	0.90 (0.752, 1.071)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3509	3517	3602
	# of Events	116	177	251
	Subj Yr Expo	7767.52	7599.86	7490.64
	Event Rate (%/yr)	1.49	2.33	3.35
	HR (95% CI)	0.44 (0.357, 0.554)	0.70 (0.576, 0.847)	
	p-value for the interaction	0.7559	0.0607	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major Bleed (cont'd)				
Centers with TTR >= 60%	M	4990	4960	5191
	# of Events	184	308	391
	Subj Yr Expo	11380.96	10821.58	11739.83
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.85	3.33
	HR (95% CI)	0.49 (0.409, 0.580)	0.85 (0.736, 0.992)	
Centers with TTR < 60%	M	1792	1834	1813
	# of Events	54	94	133
	Subj Yr Expo	3903.89	3926.41	3538.08
	Event Rate (%/yr)	1.38	2.39	3.76
	HR (95% CI)	0.37 (0.269, 0.506)	0.64 (0.494, 0.838)	
	p-value for the interaction	0.1312	0.0679	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major Bleed (cont'd)				
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1406	1413	1406
	# of Events	48	78	102
	Subj Yr Expo	3021.33	3000.64	2709.08
	Event Rate (%/yr)	1.59	2.60	3.77
	HR (95% CI)	0.42 (0.295, 0.587)	0.69 (0.516, 0.932)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2103	2104	2196
	# of Events	68	99	149
	Subj Yr Expo	4746.19	4599.23	4781.56
	Event Rate (%/yr)	1.43	2.15	3.12
	HR (95% CI)	0.46 (0.348, 0.617)	0.70 (0.540, 0.898)	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major Bleed (cont'd)				
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1906	1908	2038
	# of Events	69	119	165
	Subj Yr Expo	4349.71	4184.45	4600.13
	Event Rate (%/yr)	1.59	2.84	3.59
	HR (95% CI)	0.45 (0.337, 0.590)	0.80 (0.628, 1.007)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1367	1369	1364
	# of Events	53	106	108
	Subj Yr Expo	3167.63	2963.68	3187.13
	Event Rate (%/yr)	1.67	3.58	3.39
	HR (95% CI)	0.50 (0.358, 0.692)	1.05 (0.803, 1.371)	
	p-value for the interaction	0.8941	0.1102	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, M = Number of Subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The Center Level TTR median and quartiles are based on the global patient population.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 239: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.26: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2009	2060	2083
	# of Events	89	156	204
	Subj Yr Expo	4451.28	4313.06	4332.27
	Event Rate (%/yr)	2.00	3.62	4.71
	HR (95% CI)	0.43 (0.333, 0.548)	0.77 (0.628, 0.953)	
No	M	4993	4952	4929
	# of Events	165	262	320
	Subj Yr Expo	11281.89	10888.38	10945.83
	Event Rate (%/yr)	1.46	2.41	2.92
	HR (95% CI)	0.50 (0.416, 0.605)	0.82 (0.700, 0.971)	
	p-value for the interaction	0.3032	0.0318	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 240: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.26: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	146	172	163
	# of Events	11	15	15
	Subj Yr Expo	300.31	323.61	315.39
	Event Rate (%/yr)	3.66	4.64	4.76
	HR (95% CI)	0.80 (0.369, 1.744)	1.01 (0.499, 2.053)	
No	M	6856	6840	6849
	# of Events	243	403	509
	Subj Yr Expo	15432.86	14877.83	14962.70
	Event Rate (%/yr)	1.57	2.71	3.40
	HR (95% CI)	0.46 (0.398, 0.541)	0.80 (0.700, 0.910)	
	p-value for the interaction	0.2110	0.5528	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 241: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.26: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Clopidogrel				
Yes	M	137	160	147
	# of Events	11	14	15
	Subj Yr Expo	276.54	289.90	276.25
	Event Rate (%/yr)	3.98	4.83	5.43
	HR (95% CI)	0.76 (0.350, 1.660)	0.91 (0.442, 1.876)	
No	M	6865	6852	6865
	# of Events	243	404	509
	Subj Yr Expo	15456.64	14911.54	15001.85
	Event Rate (%/yr)	1.57	2.71	3.39
	HR (95% CI)	0.46 (0.399, 0.541)	0.80 (0.702, 0.912)	
	p-value for the interaction	0.2624	0.7158	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 242: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Clopidogrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.26: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Ticlopidine				
Yes	M	8	12	16
	# of Events	0	1	0
	Subj Yr Expo	21.30	33.71	39.14
	Event Rate (%/yr)	0.00	2.97	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6994	7000	6996
	# of Events	254	417	524
	Subj Yr Expo	15711.87	15167.73	15238.96
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.75	3.44
	HR (95% CI)	0.47 (0.406, 0.547)	0.80 (0.705, 0.912)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 243: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Ticlopidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.26: Adjudicated Major Bleeding Events Subgroup Analysis for Baseline Medication Use
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines - Prasugrel				
Yes	M	1	0	0
	# of Events	0	0	0
	Subj Yr Expo	2.47	-	-
	Event Rate (%/yr)	0.00	-	-
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	7001	7012	7012
	# of Events	254	418	524
	Subj Yr Expo	15730.70	15201.44	15278.10
	Event Rate (%/yr)	1.61	2.75	3.43
	HR (95% CI)	0.47 (0.406, 0.548)	0.80 (0.707, 0.914)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Baseline Medication is defined as medication taken at the time of randomization.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 244: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Medikation zu Studienbeginn - Prasugrel) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	130	209	267
	Subj Yr Expo	5734.70	5404.14	5398.31
	Event Rate (%/yr)	2.27	3.87	4.95
	HR (95% CI)	0.46 (0.372, 0.566)	0.78 (0.654, 0.939)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	124	209	257
	Subj Yr Expo	9998.47	9797.30	9879.79
	Event Rate (%/yr)	1.24	2.13	2.60
	HR (95% CI)	0.48 (0.386, 0.593)	0.82 (0.685, 0.987)	
	p-value for the interaction	0.7719	0.7122	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 245: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	28	40	61
	Subj Yr Expo	1170.60	994.34	1017.26
	Event Rate (%/yr)	2.39	4.02	6.00
	HR (95% CI)	0.40 (0.255, 0.624)	0.68 (0.458, 1.015)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	226	378	463
	Subj Yr Expo	14562.57	14207.10	14260.84
	Event Rate (%/yr)	1.55	2.66	3.25
	HR (95% CI)	0.48 (0.409, 0.562)	0.82 (0.716, 0.940)	
	p-value for the interaction	0.4462	0.4031	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 246: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	21	34	39
	Subj Yr Expo	872.00	721.02	745.05
	Event Rate (%/yr)	2.41	4.72	5.23
	HR (95% CI)	0.46 (0.270, 0.781)	0.91 (0.576, 1.440)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	233	384	485
	Subj Yr Expo	14861.17	14480.42	14533.05
	Event Rate (%/yr)	1.57	2.65	3.34
	HR (95% CI)	0.47 (0.403, 0.551)	0.80 (0.697, 0.911)	
	p-value for the interaction	0.9013	0.5980	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 247: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	157	260	325
	Subj Yr Expo	9924.58	9362.25	9614.88
	Event Rate (%/yr)	1.58	2.78	3.38
	HR (95% CI)	0.47 (0.386, 0.565)	0.82 (0.697, 0.967)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	97	158	199
	Subj Yr Expo	5808.59	5839.19	5663.22
	Event Rate (%/yr)	1.67	2.71	3.51
	HR (95% CI)	0.48 (0.376, 0.610)	0.77 (0.629, 0.955)	
	p-value for the interaction	0.8709	0.6722	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 248: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	57	99	113
	Subj Yr Expo	2690.12	2668.01	2922.30
	Event Rate (%/yr)	2.12	3.71	3.87
	HR (95% CI)	0.56 (0.405, 0.768)	0.97 (0.740, 1.272)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	197	319	411
	Subj Yr Expo	13043.05	12533.43	12355.80
	Event Rate (%/yr)	1.51	2.55	3.33
	HR (95% CI)	0.45 (0.384, 0.539)	0.77 (0.662, 0.887)	
	p-value for the interaction	0.2732	0.1345	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 249: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	12	20	22
	Subj Yr Expo	779.22	712.83	754.75
	Event Rate (%/yr)	1.54	2.81	2.91
	HR (95% CI)	0.50 (0.247, 1.017)	0.95 (0.520, 1.722)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	242	398	502
	Subj Yr Expo	14953.95	14488.61	14523.35
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.75	3.46
	HR (95% CI)	0.47 (0.403, 0.548)	0.80 (0.699, 0.909)	
	p-value for the interaction	0.8118	0.5815	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 250: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	0	1	0
	Subj Yr Expo	18.11	23.66	25.03
	Event Rate (%/yr)	0.00	4.23	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	254	417	524
	Subj Yr Expo	15715.06	15177.78	15253.07
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.75	3.44
	HR (95% CI)	0.47 (0.406, 0.548)	0.80 (0.705, 0.912)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 251: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	34	77	76
	Subj Yr Expo	2745.77	2581.70	2667.39
	Event Rate (%/yr)	1.24	2.98	2.85
	HR (95% CI)	0.44 (0.292, 0.657)	1.04 (0.761, 1.433)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	220	341	448
	Subj Yr Expo	12987.40	12619.74	12610.71
	Event Rate (%/yr)	1.69	2.70	3.55
	HR (95% CI)	0.48 (0.407, 0.562)	0.76 (0.663, 0.879)	
	p-value for the interaction	0.6816	0.0768	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 252: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	3	7	11
	Subj Yr Expo	270.26	287.09	290.68
	Event Rate (%/yr)	1.11	2.44	3.78
	HR (95% CI)	- (-,-)	0.66 (0.260, 1.701)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	251	411	513
	Subj Yr Expo	15462.91	14914.35	14987.42
	Event Rate (%/yr)	1.62	2.76	3.42
	HR (95% CI)	0.48 (0.409, 0.553)	0.81 (0.709, 0.920)	
	p-value for the interaction	-	0.6060	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 253: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	207	338	452
	Subj Yr Expo	13166.41	12637.79	12700.22
	Event Rate (%/yr)	1.57	2.67	3.56
	HR (95% CI)	0.44 (0.376, 0.522)	0.75 (0.655, 0.868)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	47	80	72
	Subj Yr Expo	2566.76	2563.65	2577.88
	Event Rate (%/yr)	1.83	3.12	2.79
	HR (95% CI)	0.66 (0.455, 0.948)	1.12 (0.812, 1.537)	
	p-value for the interaction	0.0575	0.0272	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 254: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.28: Adjudicated Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	203	325	407
	Subj Yr Expo	11486.45	11172.79	11267.01
	Event Rate (%/yr)	1.77	2.91	3.61
	HR (95% CI)	0.49 (0.416, 0.583)	0.81 (0.698, 0.934)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	51	93	117
	Subj Yr Expo	4246.72	4028.65	4011.09
	Event Rate (%/yr)	1.20	2.31	2.92
	HR (95% CI)	0.41 (0.294, 0.569)	0.79 (0.604, 1.042)	
	p-value for the interaction	0.3194	0.9052	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 255: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.2.4 Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.4.1 Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf Safety-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.3.1.39: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
ICH	# of Events	5	3	6	0	8	1
	Subj Yr Expo	536.07	73.10	602.23	76.63	556.09	69.97
	Event Rate (%/yr)	0.93	4.10	1.00	0.00	1.44	1.43

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 256: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.41: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
ICH	# of Events	0	0	1	0	2	0
	Subj Yr Expo	96.20	6.71	160.57	11.72	101.06	16.76
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	0.62	0.00	1.98	0.00

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 257: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.43: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
ICH	# of Events	5	3	6	0	6	1
	Subj Yr Expo	534.68	67.38	598.82	69.28	543.63	63.85
	Event Rate (%/yr)	0.94	4.45	1.00	0.00	1.10	1.57

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 258: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.4.2 Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf Safety-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Table 14.3.1.38: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
ICH	# of Events	1	2	2	0	4	1
	Subj Yr Expo	252.56	50.07	256.88	49.56	264.36	45.68
	Event Rate (%/yr)	0.40	3.99	0.78	0.00	1.51	2.19

Source data: DMLB, ONT3BCT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 259: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.40: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
ICH	# of Events	0	0	1	0	1	0
	Subj Yr Expo	37.34	5.93	56.94	7.90	42.69	12.63
	Event Rate (%/yr)	0.00	0.00	1.76	0.00	2.34	0.00

Source data: DMLB, ONTRTCNT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 260: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.42: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
ICH	# of Events	1	2	2	0	4	1
	Subj Yr Expo	252.11	45.16	255.01	45.03	258.50	41.59
	Event Rate (%/yr)	0.40	4.43	0.78	0.00	1.55	2.40

Source data: DMLB, ONT3B1CT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 261: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min–30 ml/min) für den Endpunkt „Größere intrakranielle Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.2.5 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.5.1 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf Safety-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.3.1.39: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	52	8	47	5	56	10
	Subj Yr Expo	490.00	64.92	571.10	73.25	504.60	62.15
	Event Rate (%/yr)	10.61	12.32	8.23	6.83	11.10	16.09

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 262: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.41: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	9	0	10	0	8	2
	Subj Yr Expo	81.83	6.71	150.72	11.72	92.65	14.76
	Event Rate (%/yr)	11.00	0.00	6.63	0.00	8.63	13.55

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 263: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.43: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	52	7	47	5	53	9
	Subj Yr Expo	488.61	60.20	567.69	65.91	495.06	55.98
	Event Rate (%/yr)	10.64	11.63	8.28	7.59	10.71	16.08
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	52	7	47	5	53	9
	Subj Yr Expo	488.61	60.20	567.69	65.91	495.06	55.98
	Event Rate (%/yr)	10.64	11.63	8.28	7.59	10.71	16.08

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 264: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.5.2 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf Safety-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Table 14.3.1.23: Adjudicated Bleeding Events by Center-Level INR TTR
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Clinically Relevant Non-Major Bleed				
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3273	3277	3402
	# of Events	539	676	730
	Subj Yr Expo	6911.18	6490.25	6959.41
	Event Rate (%/yr)	7.80	10.42	10.49
	HR (95% CI)	0.75 (0.669, 0.835)	0.99 (0.891, 1.099)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3509	3517	3602
	# of Events	393	498	665
	Subj Yr Expo	7367.78	7101.84	6793.29
	Event Rate (%/yr)	5.33	7.01	9.79
	HR (95% CI)	0.55 (0.488, 0.626)	0.73 (0.647, 0.817)	
	p-value for the interaction	0.0003	0.0001	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Clinically Relevant Non-Major Bleed (cont'd)				
Centers with TTR >= 60%	M	4990	4960	5191
	# of Events	735	912	1070
	Subj Yr Expo	10570.95	9926.80	10517.86
	Event Rate (%/yr)	6.95	9.19	10.17
	HR (95% CI)	0.69 (0.626, 0.755)	0.90 (0.827, 0.987)	
Centers with TTR < 60%	M	1792	1834	1813
	# of Events	197	262	325
	Subj Yr Expo	3708.02	3665.28	3234.84
	Event Rate (%/yr)	5.31	7.15	10.05
	HR (95% CI)	0.54 (0.454, 0.646)	0.73 (0.619, 0.858)	
	p-value for the interaction	0.0165	0.0200	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Clinically Relevant Non-Major Bleed (cont'd)				
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1406	1413	1406
	# of Events	162	213	255
	Subj Yr Expo	2865.88	2786.63	2470.55
	Event Rate (%/yr)	5.65	7.64	10.32
	HR (95% CI)	0.55 (0.455, 0.674)	0.75 (0.629, 0.906)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2103	2104	2196
	# of Events	231	285	410
	Subj Yr Expo	4501.90	4315.21	4322.74
	Event Rate (%/yr)	5.13	6.60	9.48
	HR (95% CI)	0.55 (0.468, 0.646)	0.71 (0.606, 0.821)	
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1906	1908	2038
	# of Events	274	364	385
	Subj Yr Expo	4054.89	3830.65	4176.83
	Event Rate (%/yr)	6.76	9.50	9.22
	HR (95% CI)	0.74 (0.633, 0.864)	1.03 (0.892, 1.188)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1367	1369	1364
	# of Events	265	312	345
	Subj Yr Expo	2856.30	2659.60	2782.57
	Event Rate (%/yr)	9.28	11.73	12.40
	HR (95% CI)	0.75 (0.640, 0.881)	0.94 (0.808, 1.098)	
	p-value for the interaction	0.0053	0.0011	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, M = Number of Subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The Center Level TTR median and quartiles are based on the global patient population.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 265: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.38: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	28	4	19	3	34	8
	Subj Yr Expo	236.10	46.09	245.51	47.93	240.70	39.08
	Event Rate (%/yr)	11.86	8.68	7.74	6.26	14.13	20.47

Source data: DMLB, ONT3BCT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 266: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.40: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	7	0	6	0	4	1
	Subj Yr Expo	33.09	5.93	50.57	7.90	41.62	10.70
	Event Rate (%/yr)	21.16	0.00	11.86	0.00	9.61	9.34

Source data: DMLB, ONTRTCNT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 267: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.42: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Clinically Relevant Non-Major	# of Events	28	3	19	3	33	8
	Subj Yr Expo	235.65	42.19	243.64	43.39	235.38	34.98
	Event Rate (%/yr)	11.88	7.11	7.80	6.91	14.02	22.87

Source data: DMLB, ONT3B1CT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 268: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min–30 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.2.6 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.6.1 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	696	895	1007
	Subj Yr Expo	10536.28	10052.81	9933.55
	Event Rate (%/yr)	6.61	8.90	10.14
	HR (95% CI)	0.66 (0.596, 0.722)	0.88 (0.804, 0.963)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	717	827	962
	Subj Yr Expo	6373.56	6197.54	5889.13
	Event Rate (%/yr)	11.25	13.34	16.34
	HR (95% CI)	0.70 (0.634, 0.769)	0.82 (0.751, 0.904)	
	p-value for the interaction	0.3610	0.3109	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years) (cont'd)				
<80	M	5805	5835	5817
	# of Events	1085	1359	1519
	Subj Yr Expo	14235.49	13780.37	13441.01
	Event Rate (%/yr)	7.62	9.86	11.30
	HR (95% CI)	0.68 (0.629, 0.734)	0.87 (0.812, 0.941)	
>=80	M	1197	1177	1195
	# of Events	328	363	450
	Subj Yr Expo	2674.35	2469.98	2381.67
	Event Rate (%/yr)	12.26	14.70	18.89
	HR (95% CI)	0.66 (0.573, 0.761)	0.79 (0.686, 0.906)	
	p-value for the interaction	0.7647	0.1979	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 269: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	883	1135	1219
	Subj Yr Expo	10270.95	9996.77	9895.61
	Event Rate (%/yr)	8.60	11.35	12.32
	HR (95% CI)	0.70 (0.645, 0.766)	0.93 (0.853, 1.003)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	530	587	750
	Subj Yr Expo	6638.89	6253.59	5927.07
	Event Rate (%/yr)	7.98	9.39	12.65
	HR (95% CI)	0.64 (0.571, 0.713)	0.75 (0.669, 0.831)	
	p-value for the interaction	0.1737	0.0017	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 270: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	1110	1355	1500
	Subj Yr Expo	13734.21	13286.97	13044.56
	Event Rate (%/yr)	8.08	10.20	11.50
	HR (95% CI)	0.71 (0.655, 0.765)	0.89 (0.826, 0.956)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	18	24	27
	Subj Yr Expo	221.22	209.94	184.40
	Event Rate (%/yr)	8.14	11.43	14.64
	HR (95% CI)	0.56 (0.309, 1.020)	0.79 (0.457, 1.375)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	237	285	352
	Subj Yr Expo	2294.14	2097.57	2007.99
	Event Rate (%/yr)	10.33	13.59	17.53
	HR (95% CI)	0.60 (0.508, 0.704)	0.78 (0.667, 0.914)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	4	5	4
	Subj Yr Expo	50.01	30.40	35.21
	Event Rate (%/yr)	8.00	16.45	11.36
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	3	0	0
	Subj Yr Expo	4.41	8.96	0.90
	Event Rate (%/yr)	68.06	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	41	53	86
	Subj Yr Expo	603.04	616.52	549.61
	Event Rate (%/yr)	6.80	8.60	15.65
	HR (95% CI)	0.44 (0.301, 0.635)	0.56 (0.397, 0.787)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 271: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	17	13	18
	Subj Yr Expo	102.26	120.59	122.93
	Event Rate (%/yr)	16.62	10.78	14.64
	HR (95% CI)	1.11 (0.577, 2.151)	0.73 (0.361, 1.465)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	441	469	494
	Subj Yr Expo	2752.63	2635.86	2590.35
	Event Rate (%/yr)	16.02	17.79	19.07
	HR (95% CI)	0.84 (0.741, 0.956)	0.93 (0.822, 1.060)	
	p-value for the interaction	0.4271	0.5377	

Source data: DM, BASECRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 272: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	390	446	616
	Subj Yr Expo	4098.61	3948.55	3682.76
	Event Rate (%/yr)	9.52	11.30	16.73
	HR (95% CI)	0.58 (0.509, 0.656)	0.68 (0.605, 0.772)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	1023	1276	1353
	Subj Yr Expo	12811.23	12301.81	12139.92
	Event Rate (%/yr)	7.99	10.37	11.15
	HR (95% CI)	0.72 (0.666, 0.783)	0.93 (0.865, 1.008)	
	p-value for the interaction	0.0040	<.0001	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 273: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	10	14	16
	Subj Yr Expo	84.50	150.05	98.56
	Event Rate (%/yr)	11.83	9.33	16.23
	HR (95% CI)	0.69 (0.303, 1.554)	0.55 (0.266, 1.134)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	307	358	467
	Subj Yr Expo	2909.86	2826.02	2630.57
	Event Rate (%/yr)	10.55	12.67	17.75
	HR (95% CI)	0.60 (0.521, 0.695)	0.72 (0.627, 0.826)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	690	812	890
	Subj Yr Expo	7237.15	6862.25	6823.21
	Event Rate (%/yr)	9.53	11.83	13.04
	HR (95% CI)	0.74 (0.667, 0.813)	0.91 (0.828, 1.002)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	406	538	596
	Subj Yr Expo	6678.32	6412.05	6270.34
	Event Rate (%/yr)	6.08	8.39	9.51
	HR (95% CI)	0.65 (0.570, 0.733)	0.89 (0.789, 0.997)	
	p-value for the interaction	0.1227	0.0313	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 274: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.39: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	72	13	72	10	84	14
	Subj Yr Expo	479.30	63.63	539.22	67.43	489.91	56.79
	Event Rate (%/yr)	15.02	20.43	13.35	14.83	17.15	24.65

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 275: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.41: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	12	0	15	0	13	3
	Subj Yr Expo	80.27	6.71	139.49	11.72	88.46	12.30
	Event Rate (%/yr)	14.95	0.00	10.75	0.00	14.70	24.38

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 276: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.43: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	72	12	72	10	81	13
	Subj Yr Expo	477.91	58.92	535.81	60.08	480.37	50.63
	Event Rate (%/yr)	15.07	20.37	13.44	16.64	16.86	25.68

Source data: DMLB, ADJSAFCA
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the number of years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 277: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	39	60	80
	Subj Yr Expo	602.28	547.95	471.57
	Event Rate (%/yr)	6.48	10.95	16.96
	HR (95% CI)	0.39 (0.269, 0.575)	0.66 (0.472, 0.925)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	1374	1662	1889
	Subj Yr Expo	16307.56	15702.41	15351.11
	Event Rate (%/yr)	8.43	10.58	12.31
	HR (95% CI)	0.69 (0.644, 0.740)	0.86 (0.808, 0.922)	
	p-value for the interaction	0.0044	0.1300	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 278: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	1	5	9
	Subj Yr Expo	27.70	12.03	28.20
	Event Rate (%/yr)	3.61	41.57	31.91
	HR (95% CI)	- (-,-)	1.13 (0.357, 3.565)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	1412	1717	1960
	Subj Yr Expo	16882.14	16238.33	15794.48
	Event Rate (%/yr)	8.36	10.57	12.41
	HR (95% CI)	0.68 (0.635, 0.728)	0.85 (0.801, 0.912)	
	p-value for the interaction	-	0.5986	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	137	161	227
	Subj Yr Expo	1629.24	1509.05	1431.17
	Event Rate (%/yr)	8.41	10.67	15.86
	HR (95% CI)	0.54 (0.439, 0.670)	0.68 (0.557, 0.835)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	1276	1561	1742
	Subj Yr Expo	15280.59	14741.31	14391.52
	Event Rate (%/yr)	8.35	10.59	12.10
	HR (95% CI)	0.70 (0.647, 0.747)	0.88 (0.819, 0.939)	
	p-value for the interaction	0.0285	0.0212	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCl levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 279: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	491	629	771
	Subj Yr Expo	6890.81	6646.11	6374.99
	Event Rate (%/yr)	7.13	9.46	12.09
	HR (95% CI)	0.60 (0.534, 0.670)	0.79 (0.712, 0.879)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	922	1093	1198
	Subj Yr Expo	10016.13	9604.25	9447.69
	Event Rate (%/yr)	9.21	11.38	12.68
	HR (95% CI)	0.73 (0.670, 0.795)	0.90 (0.825, 0.973)	
	p-value for the interaction	0.0046	0.0607	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 280: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	1061	1301	1472
	Subj Yr Expo	13340.70	12776.48	12451.47
	Event Rate (%/yr)	7.95	10.18	11.82
	HR (95% CI)	0.68 (0.627, 0.734)	0.86 (0.802, 0.932)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	352	421	497
	Subj Yr Expo	3569.13	3473.88	3371.21
	Event Rate (%/yr)	9.86	12.12	14.74
	HR (95% CI)	0.67 (0.589, 0.773)	0.82 (0.723, 0.938)	
	p-value for the interaction	0.9568	0.5267	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	608	725	874
	Subj Yr Expo	8228.44	7827.93	7785.82
	Event Rate (%/yr)	7.39	9.26	11.23
	HR (95% CI)	0.66 (0.598, 0.735)	0.83 (0.750, 0.914)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	805	996	1093
	Subj Yr Expo	8662.93	8408.90	8028.02
	Event Rate (%/yr)	9.29	11.84	13.61
	HR (95% CI)	0.69 (0.630, 0.755)	0.87 (0.800, 0.950)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	453	575	596
	Subj Yr Expo	5093.79	4935.02	4656.81
	Event Rate (%/yr)	8.89	11.65	12.80
	HR (95% CI)	0.70 (0.621, 0.793)	0.91 (0.812, 1.022)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	240	292	334
	Subj Yr Expo	2487.42	2454.72	2313.14
	Event Rate (%/yr)	9.65	11.90	14.44
	HR (95% CI)	0.67 (0.571, 0.794)	0.82 (0.702, 0.962)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	88	99	126
	Subj Yr Expo	900.95	854.44	894.87
	Event Rate (%/yr)	9.77	11.59	14.08
	HR (95% CI)	0.70 (0.535, 0.916)	0.83 (0.640, 1.086)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	24	30	37
	Subj Yr Expo	180.76	164.72	163.19
	Event Rate (%/yr)	13.28	18.21	22.67
	HR (95% CI)	0.60 (0.360, 1.012)	0.81 (0.498, 1.304)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 281: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*CHADS$_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	420	498	592
	Subj Yr Expo	4715.48	4416.24	4320.24
	Event Rate (%/yr)	8.91	11.28	13.70
	HR (95% CI)	0.65 (0.576, 0.739)	0.82 (0.732, 0.930)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	993	1224	1377
	Subj Yr Expo	12194.36	11834.12	11502.45
	Event Rate (%/yr)	8.14	10.34	11.97
	HR (95% CI)	0.69 (0.634, 0.746)	0.87 (0.803, 0.937)	
	p-value for the interaction	0.5018	0.4949	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 282: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	281	320	394
	Subj Yr Expo	3049.69	2892.53	2867.47
	Event Rate (%/yr)	9.21	11.06	13.74
	HR (95% CI)	0.67 (0.576, 0.781)	0.81 (0.695, 0.935)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	1132	1402	1575
	Subj Yr Expo	13857.85	13357.83	12955.21
	Event Rate (%/yr)	8.17	10.50	12.16
	HR (95% CI)	0.68 (0.628, 0.731)	0.87 (0.806, 0.931)	
	p-value for the interaction	0.9599	0.4074	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 283: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	177	223	238
	Subj Yr Expo	1946.64	1852.18	1734.21
	Event Rate (%/yr)	9.09	12.04	13.72
	HR (95% CI)	0.67 (0.548, 0.808)	0.88 (0.731, 1.055)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	1236	1499	1731
	Subj Yr Expo	14963.20	14398.18	14088.47
	Event Rate (%/yr)	8.26	10.41	12.29
	HR (95% CI)	0.68 (0.631, 0.730)	0.85 (0.794, 0.912)	
	p-value for the interaction	0.8381	0.7622	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 284: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	725	921	1019
	Subj Yr Expo	9557.11	9445.86	9219.97
	Event Rate (%/yr)	7.59	9.75	11.05
	HR (95% CI)	0.70 (0.632, 0.764)	0.88 (0.809, 0.967)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	688	801	950
	Subj Yr Expo	7352.73	6804.49	6602.71
	Event Rate (%/yr)	9.36	11.77	14.39
	HR (95% CI)	0.65 (0.593, 0.722)	0.82 (0.749, 0.904)	
	p-value for the interaction	0.3885	0.2711	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 285: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	1314	1588	1823
	Subj Yr Expo	15824.13	15294.53	14851.98
	Event Rate (%/yr)	8.30	10.38	12.27
	HR (95% CI)	0.68 (0.635, 0.732)	0.85 (0.794, 0.909)	
No	M	457	444	446
	# of Events	99	134	146
	Subj Yr Expo	1085.71	955.82	970.71
	Event Rate (%/yr)	9.12	14.02	15.04
	HR (95% CI)	0.62 (0.480, 0.792)	0.94 (0.740, 1.192)	
	p-value for the interaction	0.4258	0.5144	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 286: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	523	687	738
	Subj Yr Expo	6109.99	5783.44	5652.96
	Event Rate (%/yr)	8.56	11.88	13.06
	HR (95% CI)	0.66 (0.592, 0.741)	0.91 (0.821, 1.012)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	890	1035	1231
	Subj Yr Expo	10799.84	10466.92	10169.72
	Event Rate (%/yr)	8.24	9.89	12.10
	HR (95% CI)	0.69 (0.629, 0.747)	0.82 (0.756, 0.893)	
	p-value for the interaction	0.6448	0.1269	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 287: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.31: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	525	581	612
	Subj Yr Expo	3507.56	3418.76	3341.04
	Event Rate (%/yr)	14.97	16.99	18.32
	HR (95% CI)	0.82 (0.730, 0.920)	0.93 (0.829, 1.042)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	463	492	528
	Subj Yr Expo	2918.79	2818.24	2768.45
	Event Rate (%/yr)	15.86	17.46	19.07
	HR (95% CI)	0.83 (0.736, 0.943)	0.92 (0.810, 1.037)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	146	178	235
	Subj Yr Expo	2015.41	1944.88	1831.52
	Event Rate (%/yr)	7.24	9.15	12.83
	HR (95% CI)	0.57 (0.467, 0.705)	0.72 (0.595, 0.878)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	180	256	300
	Subj Yr Expo	2617.75	2483.73	2375.47
	Event Rate (%/yr)	6.88	10.31	12.63
	HR (95% CI)	0.55 (0.458, 0.662)	0.82 (0.695, 0.971)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	276	366	423
	Subj Yr Expo	6149.87	5963.06	5907.60
	Event Rate (%/yr)	4.49	6.14	7.16
	HR (95% CI)	0.63 (0.543, 0.736)	0.86 (0.747, 0.988)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	171	201	257
	Subj Yr Expo	1841.92	1742.20	1649.12
	Event Rate (%/yr)	9.28	11.54	15.58
	HR (95% CI)	0.61 (0.500, 0.735)	0.75 (0.621, 0.900)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	115	140	142
	Subj Yr Expo	777.32	697.73	717.93
	Event Rate (%/yr)	14.79	20.06	19.78
	HR (95% CI)	0.76 (0.593, 0.965)	1.02 (0.803, 1.286)	
	p-value for the interaction	0.0008	0.0970	

Source data: DM, BASEGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 288: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	661	809	930
	Subj Yr Expo	6124.94	5783.47	5567.69
	Event Rate (%/yr)	10.79	13.99	16.70
	HR (95% CI)	0.65 (0.593, 0.723)	0.84 (0.766, 0.925)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	752	913	1039
	Subj Yr Expo	10784.90	10466.89	10255.00
	Event Rate (%/yr)	6.97	8.72	10.13
	HR (95% CI)	0.69 (0.631, 0.761)	0.86 (0.790, 0.944)	
	p-value for the interaction	0.3897	0.6895	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 289: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	160	171	214
	Subj Yr Expo	1295.35	1093.60	1035.27
	Event Rate (%/yr)	12.35	15.64	20.67
	HR (95% CI)	0.60 (0.491, 0.737)	0.77 (0.628, 0.941)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	1253	1551	1755
	Subj Yr Expo	15614.48	15156.76	14787.42
	Event Rate (%/yr)	8.02	10.23	11.87
	HR (95% CI)	0.68 (0.634, 0.733)	0.86 (0.807, 0.925)	
	p-value for the interaction	0.3079	0.2910	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 290: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	126	132	159
	Subj Yr Expo	957.84	824.97	768.36
	Event Rate (%/yr)	13.15	16.00	20.69
	HR (95% CI)	0.64 (0.507, 0.806)	0.78 (0.620, 0.987)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	1287	1590	1810
	Subj Yr Expo	15951.99	15425.39	15054.32
	Event Rate (%/yr)	8.07	10.31	12.02
	HR (95% CI)	0.68 (0.630, 0.727)	0.86 (0.804, 0.920)	
	p-value for the interaction	0.6878	0.4182	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 291: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	918	1113	1267
	Subj Yr Expo	10459.06	9707.26	9685.90
	Event Rate (%/yr)	8.78	11.47	13.08
	HR (95% CI)	0.67 (0.620, 0.734)	0.88 (0.809, 0.951)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	495	609	702
	Subj Yr Expo	6450.77	6543.10	6136.79
	Event Rate (%/yr)	7.67	9.31	11.44
	HR (95% CI)	0.68 (0.606, 0.762)	0.82 (0.736, 0.914)	
	p-value for the interaction	0.9201	0.3401	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 292: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	316	398	506
	Subj Yr Expo	2560.71	2448.64	2590.57
	Event Rate (%/yr)	12.34	16.25	19.53
	HR (95% CI)	0.64 (0.556, 0.736)	0.84 (0.733, 0.954)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	1097	1324	1463
	Subj Yr Expo	14349.12	13801.72	13232.12
	Event Rate (%/yr)	7.65	9.59	11.06
	HR (95% CI)	0.70 (0.644, 0.753)	0.87 (0.808, 0.937)	
	p-value for the interaction	0.3310	0.6288	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 293: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	66	86	121
	Subj Yr Expo	852.93	728.44	717.38
	Event Rate (%/yr)	7.74	11.81	16.87
	HR (95% CI)	0.47 (0.347, 0.630)	0.71 (0.536, 0.934)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	1347	1636	1848
	Subj Yr Expo	16056.90	15521.91	15105.30
	Event Rate (%/yr)	8.39	10.54	12.23
	HR (95% CI)	0.69 (0.645, 0.742)	0.86 (0.809, 0.924)	
	p-value for the interaction	0.0107	0.1446	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 294: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	2	4	2
	Subj Yr Expo	17.52	21.45	20.33
	Event Rate (%/yr)	11.42	18.65	9.84
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	1411	1718	1967
	Subj Yr Expo	16892.31	16228.91	15802.35
	Event Rate (%/yr)	8.35	10.59	12.45
	HR (95% CI)	0.68 (0.632, 0.724)	0.85 (0.800, 0.911)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 295: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	247	316	320
	Subj Yr Expo	2907.96	2723.60	2759.78
	Event Rate (%/yr)	8.49	11.60	11.60
	HR (95% CI)	0.74 (0.628, 0.875)	1.00 (0.859, 1.173)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	1166	1406	1649
	Subj Yr Expo	14001.88	13526.75	13062.90
	Event Rate (%/yr)	8.33	10.39	12.62
	HR (95% CI)	0.67 (0.617, 0.717)	0.83 (0.770, 0.888)	
	p-value for the interaction	0.2659	0.0286	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 296: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	33	46	41
	Subj Yr Expo	282.62	296.80	282.51
	Event Rate (%/yr)	11.68	15.50	14.51
	HR (95% CI)	0.82 (0.521, 1.296)	1.13 (0.740, 1.735)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	1380	1676	1928
	Subj Yr Expo	16627.21	15953.56	15540.17
	Event Rate (%/yr)	8.30	10.51	12.41
	HR (95% CI)	0.67 (0.630, 0.723)	0.85 (0.796, 0.907)	
	p-value for the interaction	0.4343	0.2784	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 297: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	1132	1395	1622
	Subj Yr Expo	13978.68	13371.14	12989.70
	Event Rate (%/yr)	8.10	10.43	12.49
	HR (95% CI)	0.65 (0.607, 0.707)	0.84 (0.781, 0.901)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	281	327	347
	Subj Yr Expo	2931.16	2879.22	2832.99
	Event Rate (%/yr)	9.59	11.36	12.25
	HR (95% CI)	0.78 (0.670, 0.916)	0.93 (0.797, 1.080)	
	p-value for the interaction	0.0454	0.2492	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 298: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.3.1.33: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - Overall Study Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	1074	1302	1457
	Subj Yr Expo	12271.06	11834.09	11576.64
	Event Rate (%/yr)	8.75	11.00	12.59
	HR (95% CI)	0.70 (0.650, 0.761)	0.88 (0.815, 0.947)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	339	420	512
	Subj Yr Expo	4638.77	4416.27	4246.05
	Event Rate (%/yr)	7.31	9.51	12.06
	HR (95% CI)	0.61 (0.528, 0.694)	0.79 (0.692, 0.897)	
	p-value for the interaction	0.0642	0.1549	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ADJSAFCA
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox proportional hazard model including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox proportional hazard model including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of years up to the event or censoring.

Abbildung 299: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.2.6.2 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years)				
<75	M	4213	4174	4207
	# of Events	590	806	914
	Subj Yr Expo	9243.78	8784.22	8718.09
	Event Rate (%/yr)	6.38	9.18	10.48
	HR (95% CI)	0.61 (0.553, 0.680)	0.88 (0.799, 0.966)	
>=75	M	2789	2838	2805
	# of Events	571	722	847
	Subj Yr Expo	5318.74	4975.71	4808.66
	Event Rate (%/yr)	10.74	14.51	17.61
	HR (95% CI)	0.62 (0.558, 0.690)	0.83 (0.751, 0.917)	
	p-value for the interaction	0.8553	0.4186	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Age (years) (cont'd)				
<80	M	5805	5835	5817
	# of Events	908	1216	1372
	Subj Yr Expo	12390.42	11889.04	11638.67
	Event Rate (%/yr)	7.33	10.23	11.79
	HR (95% CI)	0.63 (0.577, 0.682)	0.87 (0.806, 0.941)	
>=80	M	1197	1177	1195
	# of Events	253	312	389
	Subj Yr Expo	2172.10	1870.90	1888.08
	Event Rate (%/yr)	11.65	16.68	20.60
	HR (95% CI)	0.58 (0.494, 0.677)	0.82 (0.703, 0.949)	
	p-value for the interaction	0.3876	0.4585	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 300: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Gender				
Male	M	4284	4353	4383
	# of Events	735	1013	1091
	Subj Yr Expo	8955.38	8762.57	8580.59
	Event Rate (%/yr)	8.21	11.56	12.71
	HR (95% CI)	0.65 (0.594, 0.716)	0.92 (0.842, 0.999)	
Female	M	2718	2659	2629
	# of Events	426	515	670
	Subj Yr Expo	5607.14	4997.37	4946.16
	Event Rate (%/yr)	7.60	10.31	13.55
	HR (95% CI)	0.57 (0.503, 0.641)	0.76 (0.678, 0.854)	
	p-value for the interaction	0.0772	0.0108	

Source data: DM, BASECRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 301: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race				
Caucasian	M	5650	5679	5679
	# of Events	910	1185	1329
	Subj Yr Expo	11858.66	11220.93	11163.18
	Event Rate (%/yr)	7.67	10.56	11.91
	HR (95% CI)	0.65 (0.598, 0.708)	0.89 (0.823, 0.962)	
Black	M	94	96	88
	# of Events	13	23	23
	Subj Yr Expo	177.40	163.13	147.98
	Event Rate (%/yr)	7.33	14.10	15.54
	HR (95% CI)	0.48 (0.241, 0.970)	0.91 (0.506, 1.623)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Asian	M	975	956	963
	# of Events	195	265	324
	Subj Yr Expo	1982.66	1808.39	1725.56
	Event Rate (%/yr)	9.84	14.65	18.78
	HR (95% CI)	0.53 (0.447, 0.636)	0.79 (0.670, 0.928)	
American Indian/Alaskan Native	M	22	13	16
	# of Events	3	5	4
	Subj Yr Expo	35.70	21.75	29.30
	Event Rate (%/yr)	8.40	22.99	13.65
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Race (cont'd)				
Native Hawaiian/Pacific Islander	M	3	3	1
	# of Events	1	0	0
	Subj Yr Expo	4.71	8.94	0.90
	Event Rate (%/yr)	21.22	0.00	0.00
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
Other	M	257	265	265
	# of Events	39	50	81
	Subj Yr Expo	500.59	536.78	459.83
	Event Rate (%/yr)	7.79	9.31	17.62
	HR (95% CI)	0.45 (0.304, 0.654)	0.54 (0.380, 0.769)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 302: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Ethnicity (USA Subjects Only)				
Hispanic/Latino	M	50	49	52
	# of Events	15	11	16
	Subj Yr Expo	82.71	100.93	101.19
	Event Rate (%/yr)	18.13	10.90	15.81
	HR (95% CI)	1.13 (0.565, 2.266)	0.67 (0.316, 1.437)	
Not Hispanic/Latino	M	1231	1208	1214
	# of Events	354	404	435
	Subj Yr Expo	2312.94	2168.44	2228.00
	Event Rate (%/yr)	15.31	18.63	19.52
	HR (95% CI)	0.79 (0.684, 0.904)	0.95 (0.832, 1.093)	
	p-value for the interaction	0.3670	0.4399	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 303: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Ethnizität) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization				
Yes	M	1774	1776	1780
	# of Events	289	378	537
	Subj Yr Expo	3314.07	3079.93	2961.24
	Event Rate (%/yr)	8.72	12.27	18.13
	HR (95% CI)	0.49 (0.426, 0.567)	0.69 (0.602, 0.783)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Edoxaban/Placebo Dose Adjusted At Randomization (cont'd)				
No	M	5228	5236	5232
	# of Events	872	1150	1224
	Subj Yr Expo	11248.45	10680.00	10565.51
	Event Rate (%/yr)	7.75	10.77	11.58
	HR (95% CI)	0.68 (0.619, 0.737)	0.93 (0.860, 1.011)	
	p-value for the interaction	0.0002	<.0001	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 304: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Edoxaban/Placebo Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min)				
<30*	M	42	70	51
	# of Events	5	9	8
	Subj Yr Expo	36.88	52.90	50.84
	Event Rate (%/yr)	13.56	17.01	15.74
	HR (95% CI)	0.87 (0.295, 2.562)	1.00 (0.388, 2.557)	
30 - <=50	M	1280	1302	1305
	# of Events	225	304	404
	Subj Yr Expo	2295.40	2211.84	2106.48
	Event Rate (%/yr)	9.80	13.74	19.18
	HR (95% CI)	0.52 (0.441, 0.611)	0.72 (0.625, 0.841)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CrCL (mL/min) (cont'd)				
>50 - <80	M	3052	3007	3048
	# of Events	578	725	802
	Subj Yr Expo	6332.45	5847.48	5849.39
	Event Rate (%/yr)	9.13	12.40	13.71
	HR (95% CI)	0.67 (0.605, 0.749)	0.91 (0.820, 1.004)	
>=80	M	2628	2633	2608
	# of Events	353	490	547
	Subj Yr Expo	5897.79	5647.72	5520.04
	Event Rate (%/yr)	5.99	8.68	9.91
	HR (95% CI)	0.61 (0.534, 0.698)	0.88 (0.779, 0.995)	
	p-value for the interaction	0.0691	0.0915	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 305: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.38: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=395)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=52)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=400)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=57)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=407)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=60)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	36	6	35	8	47	11
	Subj Yr Expo	236.21	45.42	237.64	43.51	239.67	37.66
	Event Rate (%/yr)	15.24	13.21	14.73	18.39	19.61	29.21

Source data: DMLB, ONT3BCT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline CrCl<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 306: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.40: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With CrCL<=30 mL/min at Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=43)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=2)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=66)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=5)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=46)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=6)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	7	0	9	0	6	2
	Subj Yr Expo	33.09	5.93	46.86	7.90	41.56	9.99
	Event Rate (%/yr)	21.16	0.00	19.21	0.00	14.44	20.01

Source data: DMLB, ONTRTCNT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first CrCL<=30 mL/min at Baseline.
Note: Reference date is the date of initial study drug.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring.

Abbildung 307: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn ≤ 30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.42: Adjudicated Bleeding Events by Category
Subgroup Analysis for Subjects With 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category – First Event	Statistic	Edoxaban 15mg DosAdj (N=393)	Edoxaban 30mg NoDosAdj (N=49)	Edoxaban 30mg DosAdj (N=396)	Edoxaban 60mg NoDosAdj (N=54)	Warfarin/ Plb Edo DosAdj (N=398)	Warfarin/ Plb Edo NoDosAdj (N=52)
Major or Clinically Relevant Non-Major	# of Events	36	5	35	8	46	11
	Subj Yr Expo	235.75	41.51	235.77	38.98	234.35	33.57
	Event Rate (%/yr)	15.27	12.04	14.85	20.53	19.63	32.77

Source data: DMLB, ONT3B1CT
Note: ICH = Intracranial Hemorrhage, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted, NoDosAdj = Not Dose Adjusted, Plb Edo = Placebo Edoxaban.
Note: This table includes subjects with first 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline or Post-Baseline.
Note: For subjects who had 15<=CrCL<=30 mL/min at Baseline, the reference date is the date of initial study drug. For other subjects, the reference date is the date of first post-Baseline 15<=CrCL<=30 mL/min.
Note: Dose regimen is determined by the dose adjustment status on the reference date.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: ICH includes primary hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, epi/subdural hemorrhage, and ischemic stroke with major hemorrhagic conversion from the Adjudicated Cerebrovascular e-CRF form and Other ICH from the Non-Intracranial Bleed e-CRF form.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Event/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum across subjects, of the the number of 'at risk' years from reference date up to the event or censoring. 'At risk' is started from the reference date. Only 'at risk' event and Subject Year Exposure are included.

Abbildung 308: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei oder nach Studienbeginn 15 ml/min-30 ml/min) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization				
Yes	M	240	241	222
	# of Events	36	51	73
	Subj Yr Expo	497.86	460.59	417.13
	Event Rate (%/yr)	7.23	11.07	17.50
	HR (95% CI)	0.42 (0.283, 0.626)	0.64 (0.449, 0.924)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil/Quinidine Use At Randomization (cont'd)				
No	M	6762	6771	6790
	# of Events	1125	1477	1688
	Subj Yr Expo	14064.66	13299.34	13109.62
	Event Rate (%/yr)	8.00	11.11	12.88
	HR (95% CI)	0.63 (0.582, 0.677)	0.87 (0.808, 0.930)	
	p-value for the interaction	0.0542	0.1188	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 309: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg)				
<=40	M	12	11	16
	# of Events	1	5	7
	Subj Yr Expo	19.46	9.02	23.81
	Event Rate (%/yr)	5.14	55.41	29.40
	HR (95% CI)	- (-,-)	1.51 (0.464, 4.933)	
>40	M	6990	7001	6996
	# of Events	1160	1523	1754
	Subj Yr Expo	14543.06	13750.91	13502.95
	Event Rate (%/yr)	7.98	11.08	12.99
	HR (95% CI)	0.62 (0.576, 0.668)	0.86 (0.800, 0.918)	
	p-value for the interaction	-	0.3135	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Weight (kg) (cont'd)				
<=60	M	692	681	698
	# of Events	99	136	197
	Subj Yr Expo	1298.51	1175.10	1145.56
	Event Rate (%/yr)	7.62	11.57	17.20
	HR (95% CI)	0.45 (0.357, 0.578)	0.69 (0.550, 0.854)	
>60	M	6310	6331	6314
	# of Events	1062	1392	1564
	Subj Yr Expo	13264.01	12584.84	12381.19
	Event Rate (%/yr)	8.01	11.06	12.63
	HR (95% CI)	0.64 (0.592, 0.692)	0.88 (0.818, 0.945)	
	p-value for the interaction	0.0084	0.0330	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 310: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
VKA Use At Randomization				
Naive	M	2857	2879	2888
	# of Events	420	575	706
	Subj Yr Expo	5843.31	5545.79	5312.56
	Event Rate (%/yr)	7.19	10.37	13.29
	HR (95% CI)	0.55 (0.488, 0.621)	0.79 (0.707, 0.881)	
Experienced	M	4144	4133	4124
	# of Events	741	953	1055
	Subj Yr Expo	8716.41	8214.15	8214.19
	Event Rate (%/yr)	8.50	11.60	12.84
	HR (95% CI)	0.67 (0.608, 0.733)	0.91 (0.829, 0.988)	
	p-value for the interaction	0.0108	0.0521	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 311: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Vitamin-K-Antagonisten bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score				
<=3	M	5443	5406	5427
	# of Events	871	1151	1326
	Subj Yr Expo	11549.65	10880.46	10679.39
	Event Rate (%/yr)	7.54	10.58	12.42
	HR (95% CI)	0.61 (0.564, 0.668)	0.86 (0.791, 0.927)	
>3	M	1559	1606	1585
	# of Events	290	377	435
	Subj Yr Expo	3012.87	2879.48	2847.36
	Event Rate (%/yr)	9.63	13.09	15.28
	HR (95% CI)	0.64 (0.549, 0.738)	0.86 (0.748, 0.986)	
	p-value for the interaction	0.6705	0.9761	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=2	M	3291	3223	3321
	# of Events	507	651	788
	Subj Yr Expo	7131.02	6729.58	6714.06
	Event Rate (%/yr)	7.11	9.67	11.74
	HR (95% CI)	0.61 (0.546, 0.682)	0.83 (0.747, 0.920)	
>=3	M	3705	3784	3686
	# of Events	654	876	971
	Subj Yr Expo	7418.72	7021.99	6807.66
	Event Rate (%/yr)	8.82	12.48	14.26
	HR (95% CI)	0.63 (0.567, 0.691)	0.88 (0.801, 0.962)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=3	M	2146	2178	2101
	# of Events	364	499	536
	Subj Yr Expo	4405.86	4142.51	3960.30
	Event Rate (%/yr)	8.26	12.05	13.53
	HR (95% CI)	0.62 (0.542, 0.707)	0.89 (0.790, 1.009)	
=4	M	1077	1123	1072
	# of Events	197	261	296
	Subj Yr Expo	2110.14	2046.86	1960.35
	Event Rate (%/yr)	9.34	12.75	15.10
	HR (95% CI)	0.63 (0.523, 0.749)	0.84 (0.714, 0.996)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
CHADS2 Score (cont'd)				
=5	M	399	397	424
	# of Events	72	89	104
	Subj Yr Expo	754.35	698.40	745.64
	Event Rate (%/yr)	9.54	12.74	13.95
	HR (95% CI)	0.69 (0.515, 0.933)	0.93 (0.700, 1.235)	
=6	M	83	86	89
	# of Events	21	27	35
	Subj Yr Expo	148.38	134.22	141.37
	Event Rate (%/yr)	14.15	20.12	24.76
	HR (95% CI)	0.58 (0.333, 0.995)	0.79 (0.478, 1.310)	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 312: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*$CHADS_2$*-Score) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke/TIA				
Yes	M	1999	1968	1983
	# of Events	348	447	527
	Subj Yr Expo	4030.99	3758.63	3736.52
	Event Rate (%/yr)	8.63	11.89	14.10
	HR (95% CI)	0.61 (0.536, 0.702)	0.85 (0.745, 0.959)	
No	M	5003	5044	5029
	# of Events	813	1081	1234
	Subj Yr Expo	10531.53	10001.31	9790.23
	Event Rate (%/yr)	7.72	10.81	12.60
	HR (95% CI)	0.62 (0.568, 0.678)	0.86 (0.795, 0.936)	
	p-value for the interaction	0.8991	0.7983	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 313: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall/TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Stroke				
Yes	M	1309	1291	1321
	# of Events	235	289	342
	Subj Yr Expo	2605.47	2481.84	2489.14
	Event Rate (%/yr)	9.02	11.64	13.74
	HR (95% CI)	0.66 (0.557, 0.775)	0.85 (0.726, 0.994)	
No	M	5692	5721	5691
	# of Events	926	1239	1419
	Subj Yr Expo	11954.75	11278.10	11037.61
	Event Rate (%/yr)	7.75	10.99	12.86
	HR (95% CI)	0.61 (0.560, 0.661)	0.86 (0.796, 0.927)	
	p-value for the interaction	0.3880	0.9173	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 314: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorheriger Schlaganfall) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior TIA				
Yes	M	820	836	793
	# of Events	145	200	217
	Subj Yr Expo	1664.20	1563.48	1493.90
	Event Rate (%/yr)	8.71	12.79	14.53
	HR (95% CI)	0.60 (0.487, 0.741)	0.88 (0.725, 1.066)	
No	M	6182	6176	6219
	# of Events	1016	1328	1544
	Subj Yr Expo	12898.32	12196.46	12032.85
	Event Rate (%/yr)	7.88	10.89	12.83
	HR (95% CI)	0.62 (0.574, 0.673)	0.85 (0.793, 0.919)	
	p-value for the interaction	0.7540	0.7807	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 315: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige TIA) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Congestive Heart Failure				
Yes	M	3962	4086	4038
	# of Events	597	824	914
	Subj Yr Expo	8242.73	8044.85	7845.26
	Event Rate (%/yr)	7.24	10.24	11.65
	HR (95% CI)	0.63 (0.570, 0.700)	0.89 (0.806, 0.973)	
No	M	3040	2926	2974
	# of Events	564	704	847
	Subj Yr Expo	6319.79	5715.08	5681.49
	Event Rate (%/yr)	8.92	12.32	14.91
	HR (95% CI)	0.60 (0.540, 0.669)	0.83 (0.749, 0.916)	
	p-value for the interaction	0.5240	0.3497	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 316: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (vorherige Herzinsuffizienz) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Hypertension				
Yes	M	6545	6568	6566
	# of Events	1083	1407	1629
	Subj Yr Expo	13670.30	12941.13	12734.56
	Event Rate (%/yr)	7.92	10.87	12.79
	HR (95% CI)	0.63 (0.579, 0.675)	0.85 (0.795, 0.917)	
No	M	457	444	446
	# of Events	78	121	132
	Subj Yr Expo	892.22	818.81	792.19
	Event Rate (%/yr)	8.74	14.78	16.66
	HR (95% CI)	0.54 (0.407, 0.707)	0.91 (0.705, 1.166)	
	p-value for the interaction	0.2808	0.7404	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 317: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Hypertonie) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Prior Diabetes				
Yes	M	2533	2550	2516
	# of Events	433	604	656
	Subj Yr Expo	5301.22	4900.87	4868.72
	Event Rate (%/yr)	8.17	12.32	13.47
	HR (95% CI)	0.61 (0.543, 0.692)	0.92 (0.821, 1.024)	
No	M	4469	4462	4496
	# of Events	728	924	1105
	Subj Yr Expo	9261.30	8859.07	8658.03
	Event Rate (%/yr)	7.86	10.43	12.76
	HR (95% CI)	0.62 (0.566, 0.682)	0.82 (0.755, 0.899)	
	p-value for the interaction	0.8890	0.1361	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 318: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte Diabetes mellitus) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.30: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Baseline Characteristics
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region				
North America	M	1550	1559	1556
	# of Events	425	501	533
	Subj Yr Expo	2957.78	2834.45	2848.95
	Event Rate (%/yr)	14.37	17.68	18.71
	HR (95% CI)	0.77 (0.679, 0.875)	0.95 (0.838, 1.070)	
USA	M	1308	1288	1297
	# of Events	374	422	464
	Subj Yr Expo	2444.45	2325.62	2379.35
	Event Rate (%/yr)	15.30	18.15	19.50
	HR (95% CI)	0.79 (0.687, 0.900)	0.93 (0.816, 1.063)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Latin America	M	882	884	885
	# of Events	131	166	216
	Subj Yr Expo	1751.20	1663.66	1584.94
	Event Rate (%/yr)	7.48	9.98	13.63
	HR (95% CI)	0.56 (0.451, 0.696)	0.74 (0.607, 0.910)	
Western Europe	M	1075	1075	1070
	# of Events	126	215	248
	Subj Yr Expo	2167.56	2013.06	1938.34
	Event Rate (%/yr)	5.81	10.68	12.79
	HR (95% CI)	0.46 (0.371, 0.570)	0.84 (0.699, 1.007)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Eastern Europe	M	2369	2374	2378
	# of Events	238	329	393
	Subj Yr Expo	5402.51	5153.03	5119.48
	Event Rate (%/yr)	4.41	6.38	7.68
	HR (95% CI)	0.58 (0.494, 0.681)	0.84 (0.722, 0.967)	
Asia/Pacific and South Africa (Excluding Japan)	M	789	784	786
	# of Events	144	188	240
	Subj Yr Expo	1586.44	1445.27	1369.04
	Event Rate (%/yr)	9.08	13.01	17.53
	HR (95% CI)	0.53 (0.431, 0.650)	0.75 (0.621, 0.910)	

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Region (cont'd)				
Japan	M	337	336	337
	# of Events	97	129	131
	Subj Yr Expo	697.03	650.46	666.00
	Event Rate (%/yr)	13.92	19.83	19.67
	HR (95% CI)	0.72 (0.556, 0.935)	1.01 (0.793, 1.296)	
	p-value for the interaction	0.0002	0.1358	

Source data: DM, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, TIA = Transient Ischemic Attack, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Subgroup variable CHADS2 = derived index score for stroke prediction per information recorded in the eCRF. Dose adjustment factor is derived from IXRS.
Note: VKA Naive\Experienced is based on eCRF data. VKA Experienced is defined as 'Current Users' as well as 'Former Users' who took VKA for greater than 2 months. VKA Naive was defined by the complement of VKA Experienced for those subjects with eCRF data present.
Note: The CrCL levels, Verapamil/Quinidine Use, and body weight collected in the eCRF are summarized here. These are factors used in the dose adjustment stratification and used to determine entry criteria prior to randomization. Missing eCRF values are imputed with corresponding IXRS data.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction. Each covariate is not included in the model from the subgroup itself. *: Not included in interaction model if # of Events < 5.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 319: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.23: Adjudicated Bleeding Events by Center-Level INR TTR
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major or Clinically Relevant Non-Major Bleed				
Centers with TTR > 66.4% (Median)	M	3273	3277	3402
	# of Events	625	840	920
	Subj Yr Expo	6852.07	6362.69	6824.81
	Event Rate (%/yr)	9.12	13.20	13.48
	HR (95% CI)	0.68 (0.617, 0.755)	0.98 (0.889, 1.073)	
Centers with TTR <= 66.4% (Median)	M	3509	3517	3602
	# of Events	485	636	840
	Subj Yr Expo	7310.13	7003.24	6701.75
	Event Rate (%/yr)	6.63	9.08	12.53
	HR (95% CI)	0.54 (0.480, 0.600)	0.74 (0.663, 0.815)	
	p-value for the interaction	0.0016	<.0001	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major or Clinically Relevant Non-Major Bleed (cont'd)				
Centers with TTR >= 60%	M	4990	4960	5191
	# of Events	869	1146	1343
	Subj Yr Expo	10483.30	9746.17	10341.70
	Event Rate (%/yr)	8.29	11.76	12.99
	HR (95% CI)	0.64 (0.591, 0.701)	0.91 (0.837, 0.980)	
Centers with TTR < 60%	M	1792	1834	1813
	# of Events	241	330	417
	Subj Yr Expo	3678.90	3619.76	3184.87
	Event Rate (%/yr)	6.55	9.12	13.09
	HR (95% CI)	0.51 (0.437, 0.599)	0.71 (0.616, 0.824)	
	p-value for the interaction	0.0110	0.0038	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major or Clinically Relevant Non-Major Bleed (cont'd)				
1st Quartile (<= 57.7%)	M	1406	1413	1406
	# of Events	201	268	328
	Subj Yr Expo	2838.03	2747.76	2429.09
	Event Rate (%/yr)	7.08	9.75	13.50
	HR (95% CI)	0.53 (0.444, 0.631)	0.74 (0.625, 0.865)	
2nd Quartile (>57.7% to <= 66.4%)	M	2103	2104	2196
	# of Events	284	368	512
	Subj Yr Expo	4472.10	4255.47	4272.67
	Event Rate (%/yr)	6.35	8.65	11.98
	HR (95% CI)	0.54 (0.466, 0.623)	0.73 (0.639, 0.836)	

Bleeding Category Center Level TTR Category	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Major or Clinically Relevant Non-Major Bleed (cont'd)				
3rd Quartile (>66.4% to <= 73.9%)	M	1906	1908	2038
	# of Events	323	455	505
	Subj Yr Expo	4026.25	3755.10	4100.62
	Event Rate (%/yr)	8.02	12.12	12.32
	HR (95% CI)	0.66 (0.573, 0.757)	0.98 (0.866, 1.115)	
4th Quartile (>73.9%)	M	1367	1369	1364
	# of Events	302	385	415
	Subj Yr Expo	2825.83	2607.59	2724.19
	Event Rate (%/yr)	10.69	14.76	15.23
	HR (95% CI)	0.71 (0.609, 0.818)	0.97 (0.841, 1.109)	
	p-value for the interaction	0.0140	0.0010	

Source data: DM, CENTTTR, BASEGRP, ONTRTCNT
Note: HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, M = Number of Subjects in the listed category, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: 'Any Confirmed Bleed' includes those that the adjudicator defined as clinically overt.
Note: All INRs taken while 'On Treatment', excluding the initial 7 days of study medication are considered.
Note: The Center Level TTR median and quartiles are based on the global patient population.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 320: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrum-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [%] für Warfarin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-*

Treatment-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Aspirin				
Yes	M	2628	2636	2626
	# of Events	555	710	827
	Subj Yr Expo	5158.23	4750.64	4613.22
	Event Rate (%/yr)	10.76	14.95	17.93
	HR (95% CI)	0.61 (0.548, 0.679)	0.84 (0.759, 0.928)	
No	M	4374	4376	4386
	# of Events	606	818	934
	Subj Yr Expo	9404.29	9009.30	8913.53
	Event Rate (%/yr)	6.44	9.08	10.48
	HR (95% CI)	0.62 (0.560, 0.687)	0.87 (0.792, 0.956)	
	p-value for the interaction	0.7919	0.6046	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 321: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie - Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Anti-platelet Drug Excluding Aspirin				
Yes	M	554	500	518
	# of Events	122	133	178
	Subj Yr Expo	1055.39	887.64	865.72
	Event Rate (%/yr)	11.56	14.98	20.56
	HR (95% CI)	0.57 (0.450, 0.710)	0.74 (0.591, 0.931)	
No	M	6448	6512	6494
	# of Events	1039	1395	1583
	Subj Yr Expo	13507.13	12872.29	12661.03
	Event Rate (%/yr)	7.69	10.84	12.50
	HR (95% CI)	0.62 (0.575, 0.673)	0.87 (0.810, 0.935)	
	p-value for the interaction	0.4835	0.1935	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 322: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Thienopyridines				
Yes	M	418	383	388
	# of Events	98	105	127
	Subj Yr Expo	780.79	643.02	633.40
	Event Rate (%/yr)	12.55	16.33	20.05
	HR (95% CI)	0.63 (0.484, 0.815)	0.82 (0.632, 1.069)	
No	M	6584	6629	6624
	# of Events	1063	1423	1634
	Subj Yr Expo	13781.73	13116.91	12893.35
	Event Rate (%/yr)	7.71	10.85	12.67
	HR (95% CI)	0.62 (0.570, 0.665)	0.86 (0.801, 0.924)	
	p-value for the interaction	0.8647	0.7281	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 323: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Thienopyridine) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Lipid Lowering Agents (Statins, Others)				
Yes	M	4302	4185	4279
	# of Events	755	975	1139
	Subj Yr Expo	9132.72	8412.76	8406.69
	Event Rate (%/yr)	8.27	11.59	13.55
	HR (95% CI)	0.61 (0.561, 0.674)	0.86 (0.787, 0.934)	
No	M	2700	2827	2733
	# of Events	406	553	622
	Subj Yr Expo	5429.80	5347.17	5120.06
	Event Rate (%/yr)	7.48	10.34	12.15
	HR (95% CI)	0.63 (0.553, 0.709)	0.86 (0.769, 0.967)	
	p-value for the interaction	0.8222	0.9566	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 324: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Lipidsenker [Statine, andere]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
NSAIDs				
Yes	M	1071	1089	1208
	# of Events	262	362	467
	Subj Yr Expo	2365.80	2265.84	2380.91
	Event Rate (%/yr)	11.07	15.98	19.61
	HR (95% CI)	0.57 (0.494, 0.669)	0.82 (0.716, 0.944)	
No	M	5931	5923	5804
	# of Events	899	1166	1294
	Subj Yr Expo	12196.72	11494.09	11145.85
	Event Rate (%/yr)	7.37	10.14	11.61
	HR (95% CI)	0.64 (0.589, 0.698)	0.88 (0.811, 0.950)	
	p-value for the interaction	0.2339	0.4343	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 325: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – NSAR) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Verapamil				
Yes	M	346	325	332
	# of Events	58	72	109
	Subj Yr Expo	720.87	621.85	631.14
	Event Rate (%/yr)	8.05	11.58	17.27
	HR (95% CI)	0.47 (0.342, 0.647)	0.67 (0.498, 0.905)	
No	M	6656	6687	6680
	# of Events	1103	1456	1652
	Subj Yr Expo	13841.65	13138.08	12895.61
	Event Rate (%/yr)	7.97	11.08	12.81
	HR (95% CI)	0.63 (0.583, 0.679)	0.87 (0.810, 0.933)	
	p-value for the interaction	0.0787	0.0932	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 326: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Verapamil) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Quinidine				
Yes	M	9	12	8
	# of Events	1	4	2
	Subj Yr Expo	16.78	18.53	19.59
	Event Rate (%/yr)	5.96	21.58	10.21
	HR (95% CI)	- (-,-)	- (-,-)	
No	M	6993	7000	7004
	# of Events	1160	1524	1759
	Subj Yr Expo	14545.74	13741.40	13507.16
	Event Rate (%/yr)	7.97	11.09	13.02
	HR (95% CI)	0.62 (0.575, 0.666)	0.86 (0.799, 0.917)	
	p-value for the interaction	-	-	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 327: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Chinidin) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Amiodarone				
Yes	M	1213	1202	1220
	# of Events	200	283	289
	Subj Yr Expo	2527.14	2326.21	2364.41
	Event Rate (%/yr)	7.91	12.17	12.22
	HR (95% CI)	0.66 (0.547, 0.785)	1.00 (0.847, 1.175)	
No	M	5789	5810	5792
	# of Events	961	1245	1472
	Subj Yr Expo	12035.38	11433.73	11162.34
	Event Rate (%/yr)	7.98	10.89	13.19
	HR (95% CI)	0.61 (0.564, 0.664)	0.83 (0.770, 0.896)	
	p-value for the interaction	0.5243	0.0496	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 328: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Amiodaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Dronedarone				
Yes	M	119	136	126
	# of Events	23	39	37
	Subj Yr Expo	240.54	245.64	250.61
	Event Rate (%/yr)	9.56	15.88	14.76
	HR (95% CI)	0.66 (0.395, 1.108)	1.10 (0.701, 1.741)	
No	M	6883	6876	6886
	# of Events	1138	1489	1724
	Subj Yr Expo	14321.97	13514.30	13276.14
	Event Rate (%/yr)	7.95	11.02	12.99
	HR (95% CI)	0.62 (0.574, 0.667)	0.85 (0.796, 0.915)	
	p-value for the interaction	0.8662	0.3484	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 329: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Dronedaron) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
ACE Inhibitors or ARB				
Yes	M	5758	5744	5731
	# of Events	941	1231	1457
	Subj Yr Expo	12208.24	11470.35	11238.95
	Event Rate (%/yr)	7.71	10.73	12.96
	HR (95% CI)	0.60 (0.555, 0.653)	0.83 (0.772, 0.898)	
No	M	1244	1268	1281
	# of Events	220	297	304
	Subj Yr Expo	2354.28	2289.59	2287.80
	Event Rate (%/yr)	9.34	12.97	13.29
	HR (95% CI)	0.70 (0.592, 0.835)	0.98 (0.832, 1.148)	
	p-value for the interaction	0.1125	0.0779	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 330: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptoren-Blocker [ARB]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.32: Adjudicated Major and Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Subgroup Analysis for Concomitant Medication Use During the Study
Safety Analysis Set - On-Treatment Period

Subgroup	Statistic	Edoxaban 30mg (15mg_DosAdj) (N=7002)	Edoxaban 60mg (30mg_DosAdj) (N=7012)	Warfarin (N=7012)
Diuretics				
Yes	M	5134	5142	5163
	# of Events	874	1145	1299
	Subj Yr Expo	10633.36	10108.24	9976.45
	Event Rate (%/yr)	8.22	11.33	13.02
	HR (95% CI)	0.64 (0.587, 0.697)	0.87 (0.808, 0.947)	
No	M	1868	1870	1849
	# of Events	287	383	462
	Subj Yr Expo	3929.16	3651.70	3550.30
	Event Rate (%/yr)	7.30	10.49	13.01
	HR (95% CI)	0.56 (0.486, 0.651)	0.81 (0.705, 0.926)	
	p-value for the interaction	0.1445	0.3281	

Source data: DM, BASEGRP, POSTGRP, ONTRTCNT
Note: M = Subjects with data, HR = Hazard Ratio versus Warfarin, CI = Confidence Interval, Subj Yr Expo = Subject Year Exposure, DosAdj = Dose Adjusted.
Note: Concomitant Medication is defined as the medication taken at any time on or after the initial study drug dose date through the final study drug dose date, inclusive.
Note: The HR and two-sided CI for pairwise comparisons versus Warfarin are based on the Cox regression model with counting process approach for on-treatment including treatment and the two stratification factors as covariates: the dichotomized CHADS2 score and the dichotomized dose-adjustment factor.
Note: The p-value for interaction is based on the Cox regression model with counting process approach for on treatment including treatment, the two stratification factors as covariates: dichotomized CHADS2 score and dichotomized dose-adjustment factor, subgroup, treatment and subgroup interaction.
Note: The event rate (%/yr) is calculated as # of Events/Subject Year Exposure. The Subject Year Exposure is the sum, across subjects, of the number of 'at risk' years up to the event or censoring.

Abbildung 331: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation während der Studie – Diuretika) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden in Analogie zur Vorgehensweise des IQWiG bei Hinweisen auf (> 0,05-≤ 0,20) oder Belegen für (≤ 0,05) unterschiedliche Effekte in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

Tabelle 4-172 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte. Endpunkte, bei denen ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion vorlag sind durch Fettdruck hervorgehoben. Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 dargestellten a priori definierten Subgruppenanalysen zeigten hinsichtlich der Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung (Tabelle 4-274, Tabelle 4-275, Tabelle 4-276).

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund drei wesentlicher Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren:[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015]

- *„Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.*

- *Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.*

- *Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.“*

Weiterhin ist zu beachten, dass Patienten mit einem hohen *HAS-BLED*-Score (≥ 3) sowie hohem *CHADS$_2$*-Score (> 3) per se ein höheres Schlaganfallrisiko als Patienten mit einem niedrigen Risikofaktor aufweisen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ergab sich für die Kreatinin-Clearance bei allen Effektmaßen ein Beleg (HR: p = 0,01; RR: p = 0,01; OR: p = 0,008; ARR: p = 0,003) für eine Effektmodifikation. Während die Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min statistisch signifikant von einer Therapie unter Edoxaban profitierten, schnitten die Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 130 ml/min signifikant schlechter ab. Die beiden weiteren Subgruppenkategorien zur „Kreatinin-Clearance“ zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien.

Für die Merkmale „Alter“ (ARR: p = 0,15) und „Körpergewicht“ (ARR: p = 0,16) fand sich lediglich bei der Absoluten Risikoreduktion ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Kardiovaskuläre Mortalität

Hinsichtlich des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ konnte ein Hinweis (HR: p = 0,18; OR: p = 0,20; ARR: p = 0,11) auf eine Interaktion für das Merkmal „Körpergewicht“ und ein Beleg (HR: p = 0,007; RR: p = 0,007; OR: p = 0,006; ARR: p = 0,001) für eine Interaktion für das Merkmal „Kreatinin-Clearance“ festgestellt werden. Im Rahmen der Subgruppenanalyse „Körpergewicht“ ergab sich nur noch für die Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban. Ebenfalls zeigte sich für Patienten mit einer schweren bis milden (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min) Nierenfunktionsstörung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban. Patienten mit einer glomerulären Hyperfiltration (> 130 ml/min) besaßen dagegen ein signifikant erhöhtes Risiko, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die restlichen Subgruppen zeigten kein signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsarmen.

Schlaganfall

Für die Endpunkte „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ und „Schlaganfall (ischämisch)“ fanden sich in keiner Subgruppenanalyse Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion. Hinsichtlich des Endpunkts „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ ergaben sich Belege (HR: p = 0,04; RR: p = 0,03; OR: p = 0,03) für und ein Hinweis (ARR: p = 0,08) auf eine Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ mit signifikantem Vorteil zugunsten von Edoxaban für die Gruppe der Frauen. Für das Merkmal „Region“ wird kein Unterschied für die Subgruppen angenommen, da ein Hinweis auf eine Interaktion nur bei einem Effektschätzer (ARR: p = 0,14) beobachtet werden konnte.

Für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ zeigten sich Hinweise (HR: p = 0,12; RR, OR, ARR: jeweils p = 0,11) auf eine Interaktion für das Merkmal „Alter“ sowie Belege (HR: p = 0,01; RR: p = 0,008; OR: p = 0,008; ARR: p = 0,009) für eine Interaktion für das Merkmal „$CHADS_2$-Score“. Während die einzelnen Alterskategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen aufwiesen, profitieren vor allem die Patienten mit einem $CHADS_2$-Score > 3 von einer Behandlung mit Edoxaban.

Systemisches embolisches Ereignis

Bezüglich des Endpunkts „Systemisches embolisches Ereignis“ konnten keinerlei Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Myokardinfarkt

Hinsichtlich des Endpunkts „Myokardinfarkt“ zeigte sich lediglich auf Ebene der Absoluten Risikoreduktion ein Hinweis (ARR: p = 0,20) auf eine Interaktion für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score“. Die Analyse zeigte einen gleichgerichteten Effekt.

TIA

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „TIA“ fanden sich Hinweise (HR: p = 0,05; RR: p = 0,06; OR: p = 0,06) auf oder den Beleg (ARR: p = 0,05) für eine Interaktion der einzelnen Alterssubgruppen. Es ließen sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Schlaganfall oder SEE

Für den Endpunkt „Schlaganfall oder SEE“ zeigten sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität

Bezüglich des kombinierten Endpunkts „Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität“ konnten für das Merkmal „Körpergewicht“ Hinweise (HR: p = 0,14; RR: p = 0,16; OR: p = 0,14; ARR: p = 0,09) auf und für das Merkmal „Kreatinin-Clearance“ Belege (HR: p = 0,0006; RR: p = 0,0007; OR: p = 0,0005; ARR: p = 0,0001) für eine Interaktion festgestellt werden.

Bei dem Merkmal „Alter“ konnte lediglich für ein Effektmaß ein Hinweis (ARR: p = 0,11) auf eine Interaktion beobachtet werden.

Für die Patienten unter Edoxaban-Behandlung mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg war das Risiko, eines der Ereignisse zu erleiden, signifikant niedriger als für die Patienten in der Vergleichstherapie. Während sich für Patienten mit einer schweren bis milden (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min) Nierenfunktionsstörung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte, besaßen Patienten mit einer glomerulären Hyperfiltration (> 130 ml/min) ein signifikant erhöhtes Risiko unter der Behandlung mit Edoxaban.

Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität

Beim kombinierten Endpunkt „Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität“ fanden sich Hinweise (HR: p = 0,19; OR: p = 0,20; ARR: p = 0,11) auf eine Interaktion für das Merkmal „Körpergewicht“ sowie Belege (HR, RR, OR, ARR: jeweils p < 0,0001) für eine Interaktion für die „Kreatinin-Clearance“. Die Subgruppenanalysen zum „Körpergewicht“ waren gleichgerichtet. Sowohl die Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg als auch die Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Edoxaban. Bei Betrachtung der Subgruppenauswertungen zur „Kreatinin-Clearance“ erwies sich die Patientengruppe mit einer milden Nierenfunktionsstörung als statistisch signifikant überlegen unter Edoxaban-Behandlung. Dahingegen war die Patientengruppe unter Edoxaban mit einer glomerulären Hyperfiltration der Vergleichstherapie statistisch signifikant unterlegen. Für die Patienten mit einer schweren/moderaten Nierenfunktionsstörung oder einer normalen Nierenfunktion zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für das Merkmal „Alter“ wird kein Unterschied für die Subgruppen

angenommen, da ein Hinweis (ARR: p = 0,15) auf eine Interaktion nur bei einem Effektschätzer beobachtet werden konnte.

Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

In Bezug auf den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ ergaben sich Belege (HR, RR, OR: jeweils p = 0,0002; ARR: p < 0,0001) für eine Interaktion hinsichtlich des Merkmals „Kreatinin-Clearance“. Während Edoxaban bei milder Ausprägung (> 50 ml/min–< 80 ml/min) der Nierenfunktionsstörung dem Vergleichsarm signifikant überlegen war, zeigten sich bei schwerer/moderater (≤ 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder normaler (> 80 ml/min-≤ 130 ml/min) Nierenfunktion keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Edoxaban-Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von > 130 ml/min waren den Patienten der Vergleichstherapie signifikant unterlegen.

Größere Blutung

Für den Endpunkt „Größere Blutung“ konnten für einzelne Effektmaße Hinweise auf Interaktionen bei den Merkmalen „Körpergewicht“ (HR: p = 0,19; ARR: p = 0,18) und „*CHADS*$_2$-Score“ (ARR: p = 0,18) beobachtet werden. Alle Subgruppenanalysen zeigten einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Edoxaban.

Intrakranielle größere Blutung

Hinsichtlich des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“ fanden sich Hinweise (HR: p = 0,08; RR: p = 0,07; OR: p = 0,07) auf eine Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ sowie Hinweise (HR: p = 0,14; RR: p = 0,13; OR: p = 0,12) auf und ein Beleg (ARR: p = 0,007) für eine Interaktion für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score“. In allen Subgruppenanalysen zeigten sich jedoch statistisch signifikante Vorteile von Edoxaban.

Für die Merkmale „Alter“ (ARR: p = 0,03) und „*CHADS*$_2$-Score“ (ARR: p = 0,15) ergaben sich Interaktionen lediglich für die Absolute Risikoreduktion, weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Subgruppen ausgegangen werden kann.

Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)

Bezüglich des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ ergaben sich für das Merkmal „Körpergewicht“ Hinweise (HR: p = 0,17; RR, OR, ARR: jeweils p = 0,19) auf und für das Merkmal „Kreatinin-Clearance“ Belege (HR: p = 0,04; RR: p = 0,03; OR: p = 0,03; ARR: p = 0,04) für eine Interaktion. Während die Patienten mit einer moderaten/schweren Nierenfunktionsstörung sowie die Patienten mit einer normalen Nierenfunktion unter Edoxaban ein statistisch signifikant geringeres Risiko aufwiesen eine extrakranielle Blutung zu erleiden, als die Vergleichsgruppe, zeigten sich in allen weiteren Subgruppenanalysen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Größere nicht gastrointestinale Blutung

Bei Betrachtung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ konnten Hinweise (HR: p = 0,19; RR: p = 0,16; OR: p = 0,16) auf eine Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ identifiziert werden. Bei Männern und Frauen zeigte sich ein gleichgerichteter signifikanter Effekt zugunsten von Edoxaban. Für die Merkmale „Alter“ (ARR: p = 0,07) und

„Kreatinin-Clearance“ (ARR: p = 0,19) lag jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für eines der vier Effektmaße vor. Zudem zeigte sich für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score“ ein Beleg (ARR: p = 0,04) für eine Interaktion für die Absolute Risikoreduktion.

Größere gastrointestinale Blutung

Für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ zeigten sich für die Subgruppen „Körpergewicht“ (HR, RR, OR, ARR: jeweils p = 0,03) und „Kreatinin-Clearance“ (HR, RR, OR: jeweils p = 0,04; ARR: p = 0,02) Belege für eine Interaktion. Dabei besaßen die Patienten unter Edoxaban-Behandlung mit einem Köpergewicht > 60 kg und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen > 50 ml/min bis < 80 ml/min einen signifikanten Nachteil. In den weiteren Subgruppen zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für das Merkmal „Region“ wird kein Unterschied für die Subgruppen angenommen, da ein Hinweis (ARR: p = 0,19) auf eine Interaktion nur bei einem Effektschätzer beobachtet werden konnte.

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ traten im Rahmen der Subgruppenanalysen „Alter“ (HR: p = 0,11; RR: p = 0,15; OR: p = 0,11; ARR: p = 0,05), „Geschlecht“ (HR, RR, OR: jeweils p = 0,001; ARR: p = 0,002), „Region“ (OR: p = 0,18; ARR: p = 0,05), „Körpergewicht“ (HR, RR, OR, ARR: jeweils p = 0,01) sowie „Kreatinin-Clearance“ (HR: p = 0,08; RR: p = 0,14; OR: p = 0,12; ARR: p = 0,07) Hinweise und Belege für Interaktionen auf. Für Patienten ≥ 75 Jahre, weibliche Patienten und Patienten mit einer moderaten/schweren (≤ 50 ml/min) oder milden (> 50 ml/min bis < 80 ml/min) Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko unter Edoxaban eine klinisch relevante nicht größere Blutung zu erlangen, als im Vergleichsarm. In den Subgruppen zum Körpergewicht zeigte sich in beiden Gewichtskategorien jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban, wobei der Effekt in der Subgruppe ≤ 60 kg stärker ausgeprägt war. Hinweise auf eine Interaktion in der Subgruppe „Region“ fanden sich lediglich für die *Odds Ratio* und die Absolute Risikoreduktion wieder, weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Subgruppen ausgegangen werden kann. Für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score*“* ergab sich eine Interaktion lediglich für die Absolute Risikoreduktion (p = 0,16), weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Subgruppen ausgegangen werden kann.

Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ fanden sich Belege für Interaktionen für die Merkmale „Geschlecht“ (HR, RR, OR: jeweils p = 0,001; ARR: p = 0,002) und „Körpergewicht“ (HR: p = 0,007; RR: p = 0,01; OR: p = 0,009; ARR: p = 0,008). Für das Merkmal „Region“ zeigten sich überwiegend Hinweise (HR: p = 0,12; RR: p = 0,16; OR: p = 0,10) auf und ein Beleg (ARR: p = 0,006) für eine Interaktion sowie für das Merkmal „Kreatinin-Clearance“ Hinweise (HR: p = 0,17; ARR: p = 0,07) auf eine Effektmodifikation. Außer bei Patienten mit einer glomerulären Hyperfiltration (> 130 ml/min) zeigten sich in den Subgruppen jedoch durchgehend gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Edoxaban. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min fanden sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score“ wird kein Unterschied für die Subgruppen

angenommen, da ein Beleg (ARR: p = 0,05) auf eine Interaktion nur bei einem Effektschätzer beobachtet werden konnte.

Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung

In Bezug auf den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung" konnten Hinweise (HR: p = 0,15; RR: p = 0,13; OR: p = 0,13) auf eine Interaktion für das Merkmal „*CHADS*$_2$-Score", Belege (RR: p = 0,002; HR, OR, ARR: p = 0,003) für eine Interaktion für das Merkmal „Alter" und einen Hinweis (OR: p = 0,05) auf oder Belege (HR: p = 0,05; RR: p = 0,04) für eine Effektmodifikation für das Merkmal „*HAS-BLED*-Score" gefunden werden. Bei Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre, einem *HAS-BLED*-Score ≥ 3 sowie einem *CHADS*$_2$-Score > 3 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für die weiteren Ausprägungen fanden sich signifikante Nachteile für die Patienten der Edoxaban-Gruppe.

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung" ergaben sich Belege für eine Interaktionen für die Merkmale „Geschlecht" (HR: p = 0,002; RR: p = 0,001; OR: p = 0,001; ARR: p = 0,002), „Körpergewicht" (HR, OR, ARR: p = 0,02; RR: p = 0,03) sowie die „Kreatinin-Clearance" (HR: p = 0,03; RR: p = 0,05; OR: p = 0,03; ARR: p = 0,02). In den Subgruppenanalysen zu „Geschlecht" und „Kreatinin-Clearance" erwies sich Edoxaban für weibliche Patienten und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min als die signifikant überlegene Therapie. Hinsichtlich des Körpergewichtes profitierten beide Subgruppen von einer Edoxaban-Behandlung. Für die Subgruppen „Alter" (ARR: p = 0,08) und „Region" (ARR: p = 0,08) lag jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Absolute Risikoreduktion vor. Da diese nur bei einem der vier Effektschätzer zu sehen war, wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Hauptebene auf die Subgruppen ausgegangen.

Unerwünschte Ereignisse

Beim Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" fanden sich Hinweise (RR, OR, ARR: jeweils p = 0,06) auf eine Interaktion bei der Subgruppe „Körpergewicht". In beiden Subgruppenkategorien erwies sich keine der beiden Therapien als überlegen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" zeigten sich Subgruppenunterschiede für die Merkmale „Geschlecht" (RR, OR, ARR: jeweils p = 0,005) und „Körpergewicht" (RR: p = 0,0007; OR, ARR: jeweils p = 0,0006). Anhand der Subgruppenanalysen konnte festgestellt werden, dass innerhalb der Ausprägungen lediglich die weiblichen Patienten und die Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg von der Behandlung mit Edoxaban profitierten. Für männliche Patienten und Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen mehr nachgewiesen werden.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse" konnten für die Merkmale „Alter" (RR, OR: p = 0,16), „Region" (RR: p = 0,13; OR, ARR: jeweils p = 0,14) und „Kreatinin-Clearance" (RR: p = 0,09; OR: p = 0,10; ARR: p = 0,13) Hinweise auf eine

Interaktion festgestellt werden. In keiner der Subgruppen gab es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich ein Hinweis (RR, OR, ARR: jeweils p = 0,08) auf eine Interaktion beim Merkmal „Alter“ sowie Belege für eine Effektmodifikation bei den Merkmalen „*HAS-BLED*-Score“ (RR, OR, ARR: jeweils p = 0,03) und „Kreatinin-Clearance“ (RR, OR: jeweils p = 0,01; ARR: p = 0,02). Für Patienten mit einer schweren/moderaten (≤ 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung ergab sich ein signifikant geringeres Risiko, die Therapie aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses abzubrechen. Alle weiteren Subgruppenkategorien zeigten keine statistische Signifikanz.

Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt „Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ zeigten sich Hinweise auf und Belege für eine Interaktion bei den Merkmalen „Körpergewicht“ (HR: p = 0,07; RR: p = 0,09; OR: p = 0,08; ARR: p = 0,05) und „Kreatinin-Clearance“ (HR: p = 0,17; OR: p = 0,15; ARR: p = 0,05). Die Subgruppenanalysen zum „Körpergewicht“ zeigten einen gleichgerichteten positiven Effekt zugunsten von Edoxaban. Ein signifikant erniedrigtes Risiko, eines der Ereignisse zu erleiden, zeigte sich auch für die Patienten der Edoxaban-Gruppe mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min und > 50 ml/min bis < 80 ml/min. Für die beiden zusätzlichen Subgruppenkategorien konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Für die Merkmale „Alter“ (ARR: p = 0,16) und „*$CHADS_2$*-Score“ (ARR: p = 0,15) lag jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Absolute Risikoreduktion vor. Da diese nur bei einem der vier Effektschätzer zu sehen war, wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Hauptebene auf die Subgruppen ausgegangen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Subgruppen „Alter“, „Region“, „*HAS-BLED*-Score“ und „*$CHADS_2$*-Score“ eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten. Ein Trend für einen systematischen Subgruppeneffekt zeigte sich hingegen für die Merkmale „Geschlecht“ und „Körpergewicht“.

Für das Merkmal „Geschlecht“ zeigten sich bei 7 von insgesamt 27 Endpunkten Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion. Bei drei der Endpunkte konnte ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Edoxaban beobachtet werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen ergaben sich bei den Endpunkten „Schlaganfall (hämorrhagisch), „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ und dem Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“.

Drei der sieben Endpunkte beinhalteten klinisch relevante nicht größere Blutungen (der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie die Kombinationsendpunkte „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ sowie „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“). Eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ spiegelt sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei den beiden anderen Endpunkten wider. Eine Effektmodifikation zeigt sich daher nur

bei wenigen Endpunkten, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ um zufällige Effekte handelt und keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppenkategorien bestehen.

In den Ausprägungen des Merkmals „Körpergewicht“ fanden sich bei 12 von insgesamt 27 Endpunkten Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion. Mehrheitlich (7 Endpunkte) ergaben sich gleichgerichtete Effekte in den beiden Subgruppenausprägungen. Unterschiede konnten bei den Endpunkten „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität“, „Größere gastrointestinale Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie dem Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ beobachtet werden. Während sich innerhalb dieser Endpunkte für die Subgruppe ≤ 60 kg signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban ergaben, zeigte sich für die Subgruppe > 60 kg kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ zeigte sich für die Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe > 60 kg ein signifikant erhöhtes Risiko. Ein möglicher Zusammenhang könnte mit der Dosisreduktion bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg bestehen. [Ruff 2015] Diese könnte das bessere Risikoprofil von Edoxaban vs. Warfarin in der Gruppe der Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg begründen, da bei Warfarin keine Anpassung der Dosis an das Körpergewicht vorgesehen ist. Zudem wiesen Patienten, welche die Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllen, unabhängig von der Behandlungsgruppe ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse und Blutungsereignisse auf. [Ruff 2015]

Da diese Gruppe jedoch nur einen Anteil von unter 10 % an der gesamten Studienpopulation ausmacht, lässt sich ableiten, dass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf die Subgruppenausprägung „Körpergewicht ≤ 60 kg“ übertragbar sind.

Hinsichtlich des Merkmals „Kreatinin-Clearance“ weisen exploratorische Analysen darauf hin, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min („glomeruläre Hyperfiltration“) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl 80–130 ml/min) unter einer Behandlung mit Edoxaban einerseits vergleichbar niedrige Ereignisraten aufweisen, andererseits die Warfarin-Therapie bei etlichen Endpunkten Vorteile gegenüber Edoxaban aufweist.

Betrachtet man die gepoolten Patientencharakteristika, fällt auf, dass diese kleine Patientengruppe (weniger als 7 % der Studienpopulation) im Vergleich zu anderen Subgruppenkategorien ein spezifisches Profil aufweist. Der durchschnittliche BMI dieser Patienten beträgt 38,1 kg/m^2, 66,6 % leiden unter einer chronischen Herzinsuffizienz, 96,8 % sind Hypertoniker und 52,8 % haben einen manifesten Diabetes mellitus. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Mit lediglich 35,8 % hat zudem die Minderheit der Patienten keine vorangegangene VKA-Therapie erhalten, ist also VKA-naiv. Vorherige Erfahrungen mit einer Warfarintherapie und einer daraus resultierenden guten INR-Einstellung können ein Faktor für die positiven Therapieergebnisse in der Warfarin-Gruppe sein. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Ferner kann die fehlende weitere Reduktion der Ereignisraten unter einer Edoxaban-Therapie auch partiell pharmakologisch begründet sein. Edoxaban wird zu 35 % (der eingenommenen

Dosis) renal eliminiert und hat ein hohes Verteilungsvolumen von 107 l. Liegt nun, wie in der Patientengruppe mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 130 ml/min, eine Kombination von glomerulärer Hyperfiltration - begründet durch Diabetes mellitus und Prädiabetes - und malignem Übergewicht vor, führt dies zu niedrigen Edoxaban-Plasmakonzentrationen bzw. Anti-Faktor-Xa-Aktivität, was sich anhand der pharmakokinetischen Analysen in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bestätigen läßt. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Diese Faktoren begründen möglicherweise das Ungleichgewicht der Ergebnisse zwischen Edoxaban und der Vergleichstherapie mit Warfarin in dieser Subpopulation. Diese explorative Analyse hat jedoch keinen konfirmatorischen Charakter und ist aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten im einstelligen Bereich lediglich hypothesengenerierend.

Tabelle 4-278: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von ENGAGE AF-TIMI 48 Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesamtmortalität			
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,81 [0,68; 0,96], p = 0,01 HR = 0,88 [0,75; 1,02], p = 0,09 HR = 1,07 [0,87; 1,33], p = 0,51 HR = 1,84 [1,08; 3,15], p = 0,03	p = 0,01 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,97 [0,84; 1,11], p = 0,63 OR = 0,96 [0,83; 1,12], p = 0,63 ARR = -0,30 [-1,51; 0,92], p = 0,63 RR = 0,88 [0,78; 1,00], p = 0,04 OR = 0,86 [0,75; 1,00], p = 0,04 ARR = -1,95 [-3,83; -0,07], p = 0,04	RR = 0,32 OR = 0,29 ARR = 0,15 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,81 [0,64; 1,02], p = 0,08 OR = 0,78 [0,59; 1,03], p = 0,08 ARR = -3,62 [-7,60; 0,36], p = 0,08 RR = 0,94 [0,85; 1,04], p = 0,26 OR = 0,94 [0,84; 1,05], p = 0,26 ARR = -0,63 [-1,71; 0,45], p = 0,26	RR = 0,24 OR = 0,22 ARR = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,82 [0,71; 0,96], p = 0,01 OR = 0,79 [0,65; 0,95], p = 0,01 ARR = -3,88 [-6,88; -0,88], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,008 (Beleg) ARR = 0,003 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,88 [0,77; 1,02], p = 0,10 OR = 0,87 [0,74; 1,03], p = 0,10 ARR = -1,32 [-2,89; 0,24], p = 0,10	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,06 [0,87; 1,30], p = 0,56 OR = 1,07 [0,86; 1,33], p = 0,56 ARR = 0,47 [-1,13; 2,06] p = 0,56	
	> 130 ml/min	RR = 1,81 [1,08; 3,05], p = 0,03 OR = 1,89 [1,09; 3,29], p = 0,02 ARR = 3,88 [0,61; 7,16], p = 0,02	
Kardiovaskuläre Mortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,72 [0,53; 0,98], p = 0,04 HR = 0,89 [0,79; 1,01], p = 0,08	p = 0,18 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,81 [0,67; 0,99], p = 0,04 HR = 0,75 [0,62; 0,90], p = 0,002 HR = 1,06 [0,83; 1,36], p = 0,65 HR = 2,05 [1,07; 3,94], p = 0,03	p = 0,007 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,73 [0,55; 0,98], p = 0,04 OR = 0,70 [0,51; 0,98], p = 0,03 ARR = -3,74 [-7,19; -0,30], p = 0,03	RR = 0,21 OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,89 [0,79; 1,01], p = 0,07 OR = 0,89 [0,78; 1,01], p = 0,07 ARR = -0,85 [-1,78; 0,07], p = 0,07	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,83 [0,69; 0,99], p = 0,04 OR = 0,80 [0,65; 0,99], p = 0,04 ARR = -2,80 [-5,44; -0,16], p = 0,04	RR = 0,007 (Beleg) OR = 0,006 (Beleg) ARR = 0,001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,76 [0,63; 0,91], p = 0,002 OR = 0,74 [0,61; 0,90], p = 0,002 ARR = -2,06 [-3,38; -0,75], p = 0,002	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,05 [0,82; 1,34], p = 0,70 OR = 1,05 [0,81; 1,36], p = 0,70 ARR = 0,27 [-1,10; 1,64], p = 0,70	
	> 130 ml/min	RR = 2,02 [1,07; 3,84], p = 0,03 OR = 2,09 [1,07; 4,08], p = 0,03 ARR = 3,17 [0,41; 5,94], p = 0,02	
Schlaganfall (hämorrhagisch)			
Geschlecht (T*ime-to-Event* Analyse)	weiblich	HR = 0,30 [0,15; 0,59], p = 0,0005	p = 0,04 (Beleg)
	männlich	HR = 0,70 [0,46; 1,06], p = 0,09	
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich	RR = 0,30 [0,15; 0,59], p < 0,0001 OR = 0,30 [0,15; 0,59], p < 0,0001 ARR = -0,95 [-1,46; -0,45], p < 0,0001	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,08 (Hinweis)
	männlich	RR = 0,71 [0,47; 1,07], p = 0,10 OR = 0,71 [0,47; 1,07], p = 0,10 ARR = -0,36 [-0,79; 0,07], p = 0,10	
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	RR = 0,68 [0,35; 1,34], p = 0,26 OR = 0,68 [0,35; 1,34], p = 0,26 ARR = -0,27 [-0,74; 0,20], p = 0,26	RR = 0,45 OR = 0,44 ARR = 0,14 (Hinweis)
	Rest	RR = 0,50 [0,34; 0,75], p = 0,001 OR = 0,50 [0,33; 0,75], p = 0,001 ARR = -0,76 [-1,19; -0,32], p = 0,001	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schlaganfall (zur Behinderung führend)			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,18 [0,74; 1,89], p = 0,48 HR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15	p = 0,12 (Hinweis)
CHADS$_2$-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 3 > 3	HR = 1,36 [0,85; 2,18], p = 0,20 HR = 0,47 [0,24; 0,91], p = 0,03	p = 0,01 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,20 [0,75; 1,91], p = 0,45 OR = 1,20 [0,75; 1,92], p = 0,45 ARR = 0,15 [-0,24; 0,54], p = 0,45 RR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15 OR = 0,63 [0,34; 1,19], p = 0,15 ARR = -0,32 [-0,77; 0,12], p = 0,15	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
CHADS$_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 1,37 [0,86; 2,20], p = 0,19 OR = 1,38 [0,86; 2,21], p = 0,19 ARR = 0,21 [-0,10; 0,51], p = 0,18 RR = 0,47 [0,25; 0,92], p = 0,03 OR = 0,47 [0,24; 0,92], p = 0,03 ARR = -0,89 [-1,66; -0,12], p = 0,02	RR = 0,008 (Beleg) OR = 0,008 (Beleg) ARR = 0,009 (Beleg)
Myokardinfarkt			
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 1,02 [0,78; 1,34], p = 0,86 OR = 1,03 [0,78; 1,35], p = 0,86 ARR = 0,04 [-0,43; 0,52], p = 0,86 RR = 0,73 [0,45; 1,18], p = 0,20 RR = 0,72 [0,44; 1,19], p = 0,20 RR = -0,94 [-2,36; 0,49], p = 0,20	RR = 0,22 OR = 0,22 ARR = 0,20 (Hinweis)
TIA			
Alter (*Time-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 0,86 [0,59; 1,26], p = 0,43 HR = 1,49 [0,99; 2,24], p = 0,06	p = 0,05 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,87 [0,59; 1,27], p = 0,46 OR = 0,86 [0,59; 1,27], p = 0,46 ARR = -0,18 [-0,66; 0,30], p = 0,46 RR = 1,49 [0,99; 2,23], p = 0,06 OR = 1,50 [0,99; 2,26], p = 0,06 ARR = 0,65 [-0,01; 1,32], p = 0,06	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,77 [0,61; 0,97], p = 0,03 HR = 0,92 [0,84; 1,02], p = 0,10	p = 0,14 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,84 [0,72; 0,98], p = 0,03 HR = 0,79 [0,69; 0,91], p = 0,0007 HR = 1,12 [0,93; 1,35], p = 0,25 HR = 1,85 [1,12; 3,04], p = 0,02	p = 0,0006 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,95 [0,84; 1,07], p = 0,38 OR = 0,94 [0,82; 1,08], p = 0,38 ARR = -0,61 [-1,97; 0,74], p = 0,38 RR = 0,87 [0,78; 0,97], p = 0,01 OR = 0,84 [0,74; 0,96], p = 0,01 ARR = -2,58 [-4,60; -0,56], p = 0,01	RR = 0,30 OR = 0,25 ARR = 0,11 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,79 [0,64; 0,97], p = 0,03 OR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03 ARR = -4,83 [-9,09; -0,58], p = 0,03 RR = 0,93 [0,85; 1,02], p = 0,11 OR = 0,92 [0,83; 1,02], p = 0,11 ARR = -0,98 [-2,17; 0,21], p = 0,11	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,86 [0,75; 0,98], p = 0,03 OR = 0,82 [0,69; 0,98], p = 0,03 ARR = -3,56 [-6,72; -0,39], p = 0,03	RR = 0,0007 (Beleg) OR = 0,0005 (Beleg) ARR = 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,81 [0,71; 0,92], p = 0,001 OR = 0,78 [0,68; 0,91], p = 0,001 ARR = -2,92 [-4,66; -1,19], p = 0,001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,10 [0,92; 1,32], p = 0,28 OR = 1,12 [0,92; 1,36], p = 0,28 ARR = 0,99 [-0,79; 2,77], p = 0,28	
	> 130 ml/min	RR = 1,81 [1,12 ; 2,94], p = 0,02 OR = 1,90 [1,13; 3,20], p = 0,02 ARR = 4,47 [0,97; 7,96], p = 0,01	
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03	p = 0,19 (Hinweis)
	> 60 kg	HR = 0,89 [0,80; 0,99], p = 0,04	
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min	HR = 0,86 [0,72; 1,02], p = 0,09	p < 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	HR = 0,70 [0,60; 0,82], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	HR = 1,14 [0,92; 1,40], p = 0,23	
	> 130 ml/min	HR = 2,14 [1,19; 3,83], p = 0,01	
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,19 OR = 0,91 [0,78; 1,05], p = 0,19 ARR = -0,84 [-2,08; 0,40], p = 0,19	RR = 0,36 OR = 0,33 ARR = 0,15 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,84 [0,73; 0,96], p = 0,008 OR = 0,81 [0,70; 0,95], p = 0,008 ARR = -2,43 [-4,22; -0,64], p = 0,008	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,76 [0,60; 0,97], p = 0,03 OR = 0,72 [0,54; 0,97], p = 0,03 ARR = -4,37 [-8,24; -0,49], p = 0,03 RR = 0,90 [0,81; 0,99], p = 0,04 OR = 0,89 [0,79; 0,99], p = 0,04 ARR = -1,13 [-2,20; -0,06], p = 0,04	RR = 0,22 OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,88 [0,75; 1,03], p = 0,10 OR = 0,85 [0,70; 1,03], p = 0,10 ARR = -2,40 [-5,30; 0,49], p = 0,10 RR = 0,72 [0,62; 0,83], p < 0,0001 OR = 0,69 [0,58; 0,81], p < 0,0001 ARR = -3,56 [-5,12; -2,01], p < 0,0001 RR = 1,12 [0,92; 1,37], p = 0,26 OR = 1,13 [0,91; 1,41], p = 0,26 ARR = 0,93 [-0,68; 2,54], p = 0,26 RR = 2,10 [1,18; 3,71], p = 0,01 OR = 2,19 [1,20; 4,00], p = 0,01 ARR = 4,19 [1,11; 7,27], p = 0,008	RR < 0,0001 (Beleg) OR < 0,0001 (Beleg) ARR < 0,0001 (Beleg)
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)			
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,87 [0,74; 1,03], p = 0,11 HR = 0,74 [0,64; 0,86], p < 0,0001 HR = 1,10 [0,90; 1,34], p = 0,35 HR = 2,00 [1,18; 3,40], p = 0,01	p = 0,0002 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,89 [0,77; 1,03], p = 0,13 OR = 0,86 [0,72; 1,04], p = 0,13 ARR = -2,35 [-5,34; 0,65], p = 0,12	RR = 0,0002 (Beleg) OR = 0,0002 (Beleg) ARR = 0,0001 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,76 [0,66; 0,87], p < 0,0001 OR = 0,73 [0,63; 0,85], p < 0,0001 ARR = -3,38 [-5,02; -1,73], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,09 [0,90; 1,31], p = 0,39 OR = 1,10 [0,89; 1,35], p = 0,39 ARR = 0,75 [-0,95; 2,45], p = 0,39	
	> 130 ml/min	RR = 1,95 [1,17; 3,26], p = 0,01 OR = 2,05 [1,18; 3,54], p = 0,01 ARR = 4,53 [1,19; 7,88], p = 0,008	
Größere Blutung			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,65 [0,46; 0,91], p = 0,01 HR = 0,82 [0,73; 0,93], p = 0,002	p = 0,19 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,67 [0,48; 0,93], p = 0,02 OR = 0,64 [0,45; 0,93], p = 0,02 ARR = -3,82 [-6,94; -0,71], p = 0,02	RR = 0,23 OR = 0,23 ARR = 0,18 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,83 [0,74; 0,93], p = 0,001 OR = 0,81 [0,72; 0,92], p = 0,001 ARR = -1,60 [-2,58; -0,63], p = 0,001	
$CHADS_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3	RR = 0,83 [0,73; 0,95], p = 0,005 OR = 0,82 [0,71; 0,94], p = 0,005 ARR = -1,46 [-2,49; -0,44], p = 0,005	RR = 0,40 OR = 0,37 ARR = 0,18 (Hinweis)
	> 3	RR = 0,75 [0,62; 0,92], p = 0,005 OR = 0,73 [0,58; 0,91], p = 0,005 ARR = -3,09 [-5,26; -0,93], p = 0,005	

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Intrakranielle größere Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 HR = 0,61 [0,45; 0,84], p = 0,002	p = 0,08 (Hinweis)
HAS-BLED-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 3 ≥ 3	HR = 0,59 [0,44; 0,80], p = 0,0006 HR = 0,37 [0,22; 0,63], p = 0,0002	p = 0,14 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,62 [0,43; 0,88], p = 0,008 OR = 0,61 [0,42; 0,88], p = 0,008 ARR = -0,70 [-1,22; -0,19], p = 0,008 RR = 0,46 [0,32; 0,66], p < 0,0001 OR = 0,45 [0,31; 0,65], p < 0,0001 ARR = -1,73 [-2,51; -0,95], p < 0,0001	RR = 0,25 OR = 0,24 ARR = 0,03 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,23; 0,60], p < 0,0001 ARR = -1,46 [-2,13; -0,78], p < 0,0001 RR = 0,62 [0,46; 0,85], p = 0,003 OR = 0,62 [0,45; 0,84], p = 0,002 ARR = -0,90 [-1,48; -0,32], p = 0,002	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,07 (Hinweis) ARR = 0,22
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,60 [0,44; 0,80], p = 0,001 OR = 0,59 [0,44; 0,80], p = 0,001 ARR = -0,78 [-1,23; -0,34], p = 0,001 RR = 0,38 [0,23; 0,64], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,22; 0,63], p < 0,0001 ARR = -2,88 [-4,35; -1,41], p < 0,0001	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,12 (Hinweis) ARR = 0,007 (Beleg)
$CHADS_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 0,56 [0,41; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,55 [0,40; 0,75], p < 0,0001 ARR = -0,92 [-1,39; -0,44], p < 0,0001 RR = 0,48 [0,30; 0,76], p = 0,002 OR = 0,47 [0,29; 0,75], p = 0,002 ARR = -1,79 [-2,87; -0,70], p = 0,001	RR = 0,58 OR = 0,57 ARR = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,67 [0,45; 1,01], p = 0,06 HR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,15	p = 0,17 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,75 [0,59; 0,96], p = 0,02 HR = 1,07 [0,89; 1,29], p = 0,44 HR = 0,76 [0,58; 0,98], p = 0,03 HR = 0,63 [0,33; 1,19], p = 0,15	p = 0,04 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,69 [0,47; 1,02], p = 0,07 OR = 0,68 [0,45; 1,03], p = 0,07 ARR = -2,58 [-5,30; 0,14], p = 0,06 RR = 0,91 [0,80; 1,04], p = 0,15 OR = 0,90 [0,79; 1,04], p = 0,15 ARR = -0,65 [-1,54; 0,24], p = 0,15	RR = 0,19 (Hinweis) OR = 0,19 (Hinweis) ARR = 0,19 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,77 [0,61; 0,97], p = 0,03 OR = 0,75 [0,58; 0,97], p = 0,03 ARR = -2,46 [-4,64; -0,28], p = 0,03 RR = 1,08 [0,90; 1,29], p = 0,41 OR = 1,08 [0,90; 1,31], p = 0,41 ARR = 0,56 [-0,77; 1,89], p = 0,41 RR = 0,76 [0,59; 0,97], p = 0,03 OR = 0,74 [0,57; 0,97], p = 0,03 ARR = -1,51 [-2,86; -0,17], p = 0,03 RR = 0,63 [0,34; 1,18], p = 0,15 OR = 0,62 [0,32; 1,18], p = 0,15 ARR = -2,04 [-4,79; 0,71], p = 0,15	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,54 [0,42; 0,70], p < 0,0001 HR = 0,67 [0,56; 0,81], p < 0,0001	p = 0,19 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,64 [0,52; 0,80], p < 0,0001 OR = 0,63 [0,51; 0,79], p < 0,0001 ARR = -1,73 [-2,57; -0,90], p < 0,0001 RR = 0,62 [0,51; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,60 [0,48; 0,74], p < 0,0001 ARR = -3,20 [-4,51; -1,89], p < 0,0001	RR = 0,80 OR = 0,73 ARR = 0,07 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,55 [0,42; 0,70], p < 0,0001 OR = 0,53 [0,41; 0,69], p < 0,0001 ARR = -2,78 [-3,92; -1,63], p < 0,0001 RR = 0,68 [0,57; 0,82], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,55; 0,81], p < 0,0001 ARR = -2,02 [-2,97; -1,08], p < 0,0001	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,32
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,65 [0,55; 0,77], p < 0,0001 OR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,0001 ARR = -1,91 [-2,66; -1,16], p < 0,0001 RR = 0,58 [0,44; 0,78], p < 0,0001 OR = 0,56 [0,41; 0,76], p < 0,0001 ARR = -4,43 [-6,75; -2,10], p < 0,0001	RR = 0,52 OR = 0,45 ARR = 0,04 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,59 [0,45; 0,78], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,42; 0,77], p < 0,0001 ARR = -3,68 [-5,61; -1,75], p < 0,0001 RR = 0,64 [0,52; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,62 [0,50; 0,78], p < 0,0001 ARR = -2,44 [-3,59; -1,29], p < 0,0001 RR = 0,71 [0,53; 0,96], p = 0,03 OR = 0,70 [0,51; 0,96], p = 0,03 ARR = -1,30 [-2,43; -0,16], p = 0,03 RR = 0,42 [0,17; 1,03], p = 0,06 OR = 0,41 [0,17; 1,02], p = 0,06 ARR = -2,07 [-4,18; 0,03], p = 0,05	RR = 0,65 OR = 0,64 ARR = 0,19 (Hinweis)
Gastrointestinale größere Blutung			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,62 [0,34; 1,12], p = 0,11 HR = 1,24 [1,03; 1,48], p = 0,02	p = 0,03 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,95 [0,67; 1,33], p = 0,75 HR = 1,51 [1,18; 1,94], p = 0,001 HR = 0,88 [0,62; 1,25], p = 0,48 HR = 1,00 [0,41; 2,47], p = 0,99	p = 0,04 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,01 [0,72; 1,41, p = 0,97 OR = 1,01 [0,71; 1,42], p = 0,97 ARR = 0,02 [-0,90; 0,93], p = 0,97 RR = 1,22 [1,00; 1,47], p = 0,05 OR = 1,23 [1,00; 1,50], p = 0,05 ARR = 0,85 [0,01; 1,69], p = 0,05	RR = 0,34 OR = 0,33 ARR = 0,19 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,64 [0,36; 1,14], p = 0,13 OR = 0,63 [0,34; 1,14], p = 0,13 ARR = -1,51 [-3,42; 0,40], p = 0,12	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	> 60 kg	RR = 1,23 [1,03; 1,47], p = 0,02 OR = 1,24 [1,04; 1,49], p = 0,02 ARR = 0,80 [0,13; 1,47], p = 0,02	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,96 [0,69; 1,34], p = 0,81 OR = 0,96 [0,67; 1,36], p = 0,81 ARR = -0,20 [-1,81; 1,41], p = 0,81	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,51 [1,18; 1,93], p = 0,001 OR = 1,54 [1,19; 1,99], p = 0,001 ARR = 1,71 [0,70; 2,72], p = 0,001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,88 [0,62; 1,23], p = 0,45 OR = 0,87 [0,61; 1,24], p = 0,45 ARR = -0,39 [-1,39; 0,61], p = 0,45	
	> 130 ml/min	RR = 1,01 [0,41; 2,45], p = 0,99 OR = 1,01 [0,41; 2,50], p = 0,99 ARR = 0,01 [-1,91; 1,93], p = 0,99	
Klinisch relevante nicht größere Blutung			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre	HR = 0,92 [0,83; 1,01], p = 0,09	p = 0,11 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	HR = 0,81 [0,73; 0,91], p = 0,0002	
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich	HR = 0,74 [0,66; 0,84], p < 0,0001	p = 0,001 (Beleg)
	männlich	HR = 0,95 [0,87; 1,04], p = 0,29	
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,66 [0,52; 0,83], p = 0,0003	p = 0,01 (Beleg)
	> 60 kg	HR = 0,90 [0,83; 0,97], p = 0,007	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,73 [0,62; 0,85], p < 0,0001 HR = 0,89 [0,80; 0,99], p = 0,03 HR = 0,95 [0,83; 1,10], p = 0,48 HR = 0,95 [0,68; 1,32], p = 0,76	p = 0,08 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,93 [0,85; 1,02], p = 0,11 OR = 0,91 [0,82; 1,02], p = 0,11 ARR = -1,34 [-2,98; 0,30], p = 0,11 RR = 0,84 [0,77; 0,93] p < 0,0001 OR = 0,80 [0,71; 0,90], p < 0,0001 ARR = -4,15 [-6,39; -1,91], p < 0,0001	RR = 0,15 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,77 [0,69; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,72 [0,63; 0,82], p < 0,0001 ARR = -5,18 [-7,31; -3,04], p < 0,0001 RR = 0,96 [0,89; 1,05], p = 0,38 OR = 0,95 [0,86; 1,06], p = 0,38 ARR = -0,77 [-2,48; 0,94], p = 0,38	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,95 [0,83; 1,08], p = 0,44 OR = 0,94 [0,80; 1,10], p = 0,44 ARR = -0,79 [-2,79; 1,20], p = 0,44 RR = 0,86 [0,80; 0,93], p < 0,0001 OR = 0,83 [0,75; 0,91], p < 0,0001 ARR = -3,42 [-5,16; -1,68], p < 0,0001	RR = 0,24 OR = 0,18 ARR = 0,05 (Hinweis)
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,90 [0,84; 0,97], p = 0,007 OR = 0,88 [0,80; 0,97], p = 0,007 ARR = -1,94 [-3,35; -0,54], p = 0,007 RR = 0,85 [0,75; 0,97], p = 0,01 OR = 0,80 [0,66; 0,95], p = 0,01 ARR = -4,89 [-8,77; -1,01], p = 0,01	RR = 0,47 OR = 0,33 ARR = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,70 [0,57; 0,86], p = 0,001 OR = 0,63 [0,49; 0,82], p = 0,001 ARR = -7,73 [-12,06; -3,41], p < 0,0001 RR = 0,91 [0,85; 0,98], p = 0,01 OR = 0,89 [0,82; 0,97], p = 0,01 ARR = -1,86 [-3,26; -0,45], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,01 (Beleg) ARR = 0,01 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,77 [0,68; 0,89], p < 0,0001 OR = 0,72 [0,60; 0,86], p < 0,0001 ARR = -5,99 [-9,17; -2,82], p < 0,0001 RR = 0,90 [0,82; 1,00], p = 0,04 OR = 0,88 [0,78; 0,99], p = 0,04 ARR = -2,18 [-4,26; -0,10], p = 0,04 RR = 0,96 [0,84; 1,09], p = 0,49 OR = 0,95 [0,81; 1,11], p = 0,48 ARR = -0,81 [-3,08; 1,46], p = 0,48 RR = 0,94 [0,70; 1,27], p = 0,70 OR = 0,93 [0,65; 1,34], p = 0,70 ARR = -0,95 [-5,83; 3,94], p = 0,70	RR = 0,14 (Hinweis) OR = 0,12 (Hinweis) ARR = 0,07 (Hinweis)
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,64 [0,56; 0,73], p < 0,0001 HR = 0,83 [0,75; 0,92], p = 0,0003	p = 0,001 (Beleg)
Region (T*ime-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,83 [0,71; 0,98], p = 0,02 HR = 0,72 [0,66; 0,79], p < 0,0001	p = 0,12 (Hinweis)
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,54 [0,42; 0,70], p < 0,0001 HR = 0,78 [0,72; 0,85], p < 0,0001	p = 0,007 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,64 [0,54; 0,76], p < 0,0001 HR = 0,77 [0,68; 0,87], p < 0,0001 HR = 0,81 [0,69; 0,94], p = 0,006 HR = 0,88 [0,62; 1,26], p = 0,49	p = 0,17 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,66 [0,59; 0,75], p < 0,0001 OR = 0,61 [0,53; 0,71], p < 0,0001 ARR = -6,93 [-8,95; -4,90], p < 0,0001 RR = 0,86 [0,78; 0,94], p = 0,001 OR = 0,83 [0,74; 0,93], p = 0,001 ARR = -2,74 [-4,34; -1,14], p = 0,001	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,85 [0,74; 0,98], p = 0,03 OR = 0,83 [0,70; 0,98], p = 0,03 ARR = -2,10 [-3,98; -0,22], p = 0,03 RR = 0,75 [0,69; 0,82], p < 0,0001 OR = 0,70 [0,63; 0,78], p < 0,0001 ARR = -5,59 [-7,23; -3,96], p < 0,0001	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,10 (Hinweis) ARR = 0,006 (Beleg)
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 0,79 [0,73; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,76 [0,69; 0,84], p < 0,0001 ARR = -3,67 [-4,99; -2,36], p < 0,0001 RR = 0,74 [0,65; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,55; 0,81], p < 0,0001 ARR = -7,65 [-11,33; -3,98], p < 0,0001	RR = 0,45 OR = 0,26 ARR = 0,05 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,59 [0,46; 0,74], p < 0,0001 OR = 0,52 [0,39; 0,69], p < 0,0001 ARR = -9,56 [-13,60; -5,51], p < 0,0001 RR = 0,81 [0,75; 0,87], p < 0,0001 OR = 0,77 [0,70; 0,84], p < 0,0001 ARR = -3,75 [-5,07; -2,43], p < 0,0001	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,009 (Beleg) ARR = 0,008 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,69 [0,59; 0,80], p < 0,0001 OR = 0,63 [0,52; 0,76], p < 0,0001 ARR = -7,42 [-10,42; -4,42], p < 0,0001	RR = 0,28 OR = 0,22 ARR = 0,07 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,79 [0,71; 0,88], p < 0,0001 OR = 0,75 [0,66; 0,86], p < 0,0001 ARR = -4,27 [-6,23; -2,32], p < 0,0001	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,82 [0,71; 0,95], p = 0,007 OR = 0,79 [0,67; 0,94], p = 0,007 ARR = -2,94 [-5,06; -0,82], p = 0,006	
	> 130 ml/min	RR = 0,89 [0,64; 1,23], p = 0,48 OR = 0,87 [0,60; 1,28], p = 0,48 ARR = -1,65 [-6,28; 2,98], p = 0,48	
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung			
Alter (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre	HR = 1,94 [1,54; 2,45], p < 0,0001	p = 0,003 (Beleg)
	≥ 75 Jahre	HR = 1,18 [0,94; 1,48], p = 0,17	
HAS-BLED-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	< 3	HR = 1,69 [1,40; 2,05], p < 0,0001	p = 0,05 (Beleg)
	≥ 3	HR = 1,17 [0,86; 1,59], p = 0,33	
$CHADS_2$-Score (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 3	HR = 1,65 [1,36; 2,00], p < 0,0001	p = 0,15 (Hinweis)
	> 3	HR = 1,27 [0,94; 1,71], p = 0,13	
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 1,92 [1,53; 2,41], p < 0,0001 OR = 1,97 [1,56; 2,50], p < 0,0001 ARR = 2,42 [1,60; 3,24], p < 0,0001	RR = 0,002 (Beleg) OR = 0,003 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	≥ 75 Jahre	RR = 1,18 [0,94; 1,47], p = 0,16 OR = 1,19 [0,94; 1,51], p = 0,16 ARR = 0,83 [-0,32; 1,98], p = 0,16	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3 ≥ 3	RR = 1,68 [1,39; 2,03], p < 0,0001 OR = 1,71 [1,41; 2,08], p < 0,0001 ARR = 1,91 [1,23; 2,60], p < 0,0001 RR = 1,17 [0,87; 1,57], p = 0,30 OR = 1,18 [0,86; 1,63], p = 0,30 ARR = 1,16 [-1,05; 3,38], p = 0,30	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,05 (Hinweis) ARR = 0,53
CHADS$_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3 > 3	RR = 1,64 [1,36; 1,98], p < 0,0001 OR = 1,67 [1,37; 2,04], p < 0,0001 ARR = 1,95 [1,21; 2,70], p < 0,0001 RR = 1,25 [0,93; 1,67], p = 0,14 OR = 1,26 [0,93; 1,72], p = 0,14 ARR = 1,18 [-0,38; 2,75], p = 0,14	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,38
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (T*ime-to-Event*-Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,75 [0,67; 0,83], p < 0,0001 HR = 0,93 [0,85; 1,00], p = 0,06	p = 0,002 (Beleg)
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,68 [0,56; 0,83], p = 0,0002 HR = 0,88 [0,82; 0,94], p = 0,0002	p = 0,02 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	HR = 0,71 [0,62; 0,82], p < 0,0001 HR = 0,91 [0,83; 1,00], p = 0,05 HR = 0,88 [0,78; 1,00], p = 0,06[d] HR = 0,92 [0,68; 1,25], p = 0,60	p = 0,03 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 0,90 [0,83; 0,97], p = 0,006 OR = 0,87 [0,78; 0,96], p = 0,006 ARR = -2,49 [-4,29; -0,70], p = 0,006 RR = 0,85 [0,79; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,79 [0,70; 0,88], p < 0,0001 ARR = -5,16 [-7,58; -2,73], p < 0,0001	RR = 0,35 OR = 0,22 ARR = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,77 [0,71; 0,85], p < 0,0001 OR = 0,71 [0,63; 0,80], p < 0,0001 ARR = -6,45 [-8,79; -4,11], p < 0,0001 RR = 0,94 [0,88; 1,01], p = 0,07 OR = 0,92 [0,83; 1,01], p = 0,07 ARR = -1,74 [-3,60; 0,12], p = 0,07	RR = 0,001 (Beleg) OR = 0,001 (Beleg) ARR = 0,002 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,91 [0,81; 1,02], p = 0,10 OR = 0,89 [0,77; 1,02], p = 0,10 ARR = -1,91 [-4,16; 0,34], p = 0,10 RR = 0,86 [0,81; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,81 [0,74; 0,88], p < 0,0001 ARR = -4,49 [-6,37; -2,62], p < 0,0001	RR = 0,38 OR = 0,25 ARR = 0,08(Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,73 [0,61; 0,86], p < 0,0001 OR = 0,64 [0,51; 0,81], p < 0,0001 ARR = -8,88 [-13,60; -4,16], p < 0,0001 RR = 0,89 [0,84; 0,95], p < 0,0001 OR = 0,86 [0,79; 0,93], p < 0,0001 ARR = -2,93 [-4,46; -1,40], p < 0,0001	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50-80 ml/min ≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min > 130 ml/min	RR = 0,76 [0,68; 0,85], p < 0,0001 OR = 0,67 [0,57; 0,79], p < 0,0001 ARR = -8,51 [-11,97; -5,04], p < 0,0001 RR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,06 OR = 0,90 [0,80; 1,00], p = 0,06 ARR = -2,20 [-4,46; 0,07], p = 0,06 RR = 0,89 [0,80; 1,00], p = 0,05 OR = 0,86 [0,75; 1,00], p = 0,05 ARR = -2,51 [-4,98; -0,05], p = 0,05 RR = 0,92 [0,70; 1,20], p = 0,53 OR = 0,90 [0,64; 1,26], p = 0,53 ARR = -1,67 [-6,87; 3,52], p = 0,53	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse			
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,97 [0,94; 1,01], p = 0,11 OR = 0,75 [0,53; 1,07], p = 0,11 ARR = -2,57 [-5,74; 0,60], p = 0,11 RR = 1,01 [0,99; 1,02], p = 0,24 OR = 1,06 [0,96; 1,18], p = 0,24 ARR = 0,72 [-0,48; 1,91] p = 0,24	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,89 [0,84; 0,95], p < 0,0001 OR = 0,82 [0,73; 0,91], p < 0,0001 ARR = -5,00 [-7,67; -2,33], p < 0,0001 RR = 1,00 [0,95; 1,05], p = 0,88 OR = 0,99 [0,91; 1,08], p = 0,88 ARR = -0,16 [-2,24; 1,92], p = 0,88	RR = 0,005 (Beleg) OR = 0,005 (Beleg) ARR = 0,005 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,79 [0,70; 0,89], p < 0,0001 OR = 0,65 [0,52; 0,80], p < 0,0001 ARR = -10,76 [-15,99 ; -5,53], p < 0,0001 RR = 0,98 [0,94; 1,02], p = 0,25 OR = 0,96 [0,89; 1,03], p = 0,25 ARR = -1,02 [-2,74; 0,71], p = 0,25	RR = 0,0007 (Beleg) OR = 0,0006 (Beleg) ARR = 0,0006 (Beleg)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,10 [0,95; 1,27], p = 0,20 OR = 1,11 [0,95; 1,30], p = 0,20 ARR = 0,75 [-0,40; 1,91], p = 0,20 RR = 0,96 [0,85; 1,08], p = 0,51 OR = 0,95 [0,83; 1,10], p = 0,51 ARR = -0,65 [-2,55; 1,26], p = 0,51	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,22

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	RR = 1,13 [0,96; 1,33], p = 0,14 OR = 1,15 [0,95; 1,38], p = 0,14 ARR = 1,28 [0,44; 3,00], p = 0,14	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,14 (Hinweis)
	Rest	RR = 0,97 [0,87; 1,09], p = 0,60 OR = 0,97 [0,85; 1,10], p = 0,60 ARR = -0,35 [-1,65; 0,96], p = 0,60	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,89 [0,77; 1,03], p = 0,12 OR = 0,86 [0,72; 1,04], p = 0,12 ARR = -2,44 [-5,49; 0,60], p = 0,12	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,10 (Hinweis) ARR = 0,13 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,14 [0,98; 1,32], p = 0,09 OR = 1,15 [0,98; 1,36], p = 0,09 ARR = 1,33 [-0,21; 2,87], p = 0,09	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,00 [0,80; 1,25], p = 0,99 OR = 1,00 [0,79; 1,27], p = 0,99 ARR = 0,01 [-1,47; 1,50], p = 0,99	
	> 130 ml/min	RR = 1,30 [0,80; 2,13], p = 0,29 OR = 1,33 [0,78; 2,25], p = 0,29 ARR = 1,81 [-1,53; 5,15], p = 0,29	
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschte Ereignisse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 1,12 [0,93; 1,37], p = 0,24 OR = 1,13 [0,92; 1,39], p = 0,24 ARR = 0,54 [-0,36; 1,43], p = 0,24	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,08 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,89 [0,74; 1,06], p = 0,19 OR = 0,88 [0,73; 1,07], p = 0,19 ARR = -0,94 [-2,36; 0,47], p = 0,19	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
HAS-BLED-Score (dichotome Analyse)	< 3	RR = 1,07 [0,92; 1,24], p = 0,36 OR = 1,08 [0,92; 1,26], p = 0,36 ARR = 0,38 [-0,44; 1,21], p = 0,36	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
	≥ 3	RR = 0,75 [0,57; 1,00], p = 0,05 OR = 0,73 [0,54; 1,00],p = 0,05 ARR = -2,32 [-4,62; -0,01], p = 0,05	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,73 [0,57; 0,93], p = 0,01 OR = 0,70 [0,54; 0,92], p = 0,01 ARR = -2,82 [-4,95; -0,68], p = 0,01	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,01 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 1,14 [0,94; 1,39], p = 0,19 OR = 1,15 [0,93; 1,42], p = 0,19 ARR = 0,81 [-0,40; 2,01], p = 0,19	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 1,02 [0,77; 1,35], p = 0,89 OR = 1,02 [0,76; 1,37], p = 0,89 ARR = 0,08 [-1,11; 1,28], p = 0,89	
	> 130 ml/min	RR = 1,57 [0,84; 2,92], p = 0,16 OR = 1,60 [0,84; 3,07], p = 0,16 ARR = 2,04 [-0,72; 4,80], p = 0,15	
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität			
Körpergewicht (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 60 kg	HR = 0,75 [0,61; 0,93], p = 0,01	p = 0,07 (Hinweis)
	> 60 kg	HR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,04	
Kreatinin-Clearance (T*ime-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min	HR = 0,85 [0,74; 0,98], p = 0,02	p = 0,17 (Hinweis)
	> 50-80 ml/min	HR = 0,85 [0,76; 0,96], p = 0,006	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	HR = 0,99 [0,85; 1,16], p = 0,94	
	> 130 ml/min	HR = 1,18 [0,80; 1,74], p = 0,41	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre	RR = 0,92 [0,84; 1,02], p = 0,12 OR = 0,91 [0,81; 1,03], p = 0,12 ARR = -1,22 [-2,78; 0,33], p = 0,12	RR = 0,50 OR = 0,39 ARR = 0,16 (Hinweis)
	≥ 75 Jahre	RR = 0,88 [0,81; 0,97], p = 0,006 OR = 0,85 [0,75; 0,95], p = 0,006 ARR = -3,18 [-5,46; -0,91], p = 0,006	
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg	RR = 0,78 [0,66; 0,94], p = 0,008 OR = 0,72 [0,57; 0,92], p = 0,008 ARR = -6,29 [-10,90; -1,68], p = 0,008	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
	> 60 kg	RR = 0,93 [0,86; 0,99], p = 0,03 OR = 0,91 [0,83; 0,99], p = 0,03 ARR = -1,48 [-2,85; -0,12], p = 0,03	
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min	RR = 0,87 [0,78; 0,98], p = 0,02 OR = 0,82 [0,70; 0,97], p = 0,02 ARR = -4,14 [-7,56; -0,72], p = 0,02	RR = 0,21 OR = 0,15 (Hinweis) ARR = 0,05 (Beleg)
	> 50-80 ml/min	RR = 0,87 [0,79; 0,96], p = 0,006 OR = 0,84 [0,74; 0,95], p = 0,006 ARR = -2,84 [-4,85; -0,82], p = 0,006	
	≥ 80 ml/min - ≤ 130 ml/min	RR = 0,99 [0,86; 1,14], p = 0,91 OR = 0,99 [0,84; 1,17], p = 0,91 ARR = -0,12 [-2,22; 1,98], p = 0,91	
	> 130 ml/min	RR = 1,17 [0,81; 1,69], p = 0,40 OR = 1,19 [0,79; 1,81], p = 0,40 ARR = 1,81 [-2,42; 6,05], p = 0,40	

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
$CHADS_2$-Score (dichotome Analyse)	≤ 3	RR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,05 OR = 0,91 [0,82; 1,00], p = 0,05 ARR = -1,43 [-2,87; 0,00], p = 0,05	RR = 0,36 OR = 0,28 ARR = 0,15 (Hinweis)
	> 3	RR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,01 OR = 0,82 [0,70; 0,96], p = 0,01 ARR = -3,93 [-6,99; -0,86], p = 0,01	
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko,			

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzes von Edoxaban bei erwachsenen Patienten mit einem dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erfolgte auf Basis einer randomisierten aktivkontrollierten, doppelblinden, *Double-dummy* Phase-III-Studie (ENGAGE AF-TIMI 48) mit 14.071 Patienten mit dem zulassungsrelevanten Dosisregime.

Studienpopulationsebene (= Zulassungspopulationsebene)

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin konnten für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall (hämorrhagisch)“, „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“, „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“, „Größere Blutung“, „Intrakranielle größere Blutung“, „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ gezeigt werden. Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Warfarin. Bei den weiteren Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Kardiovaskuläre Mortalität

Die Patienten in der Edoxaban-Gruppe zeigten hinsichtlich des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ gegenüber den Patienten in der Warfarin-Gruppe einen Überlebensvorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,86 (95 %-KI [0,77; 0,97], p = 0,01). Eine Behandlung mit Edoxaban senkte das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, um knapp 1,2 % (ARR = -1,15 (95 %-KI [-2,05; -0,25]), p = 0,01). Dieses Ergebnis konnte anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,78; 0,97]), p = 0,01) und des *Odds Ratios* (OR = 0,86 (95 %-KI [0,76; 0,97]), p = 0,01) bestätigt werden.

Schlaganfall

Hinsichtlich des Endpunkts „Schlaganfall“ zeigten sich bei Schlaganfällen der Kategorien „ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache“ (HR = 0,88 (95 %-KI [0,75; 1,03]), p = 0,11), „ischämisch“ (HR = 1,00 (95 %-KI [0,83; 1,19]), p = 0,97) und „zur Behinderung führend“ (HR = 0,94 (95 %-KI [0,65; 1,36]), p = 0,75) keine Unterschiede zwischen den

beiden Behandlungsgruppen. Auch im Rahmen der dichotomen Datenauswertung zeigten die Effektmaße RR, OR und ARR keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin.

Für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ ergab sich mit einem *Hazard Ratio* von 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]) und einem p-Wert von p = 0,0005 jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil der Edoxaban-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Warfarin. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Edoxaban konnte durch die dichotome Datenauswertung (RR = 0,54 (95 %-KI [0,39; 0,77]), p = 0,0004; OR = 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]), p = 0,0004; ARR = -0,58 (95 %-KI [-0,91; -0,26]), p = 0,0004) gestützt werden.

Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität

Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,98], p = 0,02) zeigte sich für die Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe gegenüber den Patienten der Warfarin-Behandlungsgruppe hinsichtlich des kombinierten Endpunkts „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“. Dieser Behandlungsunterschied konnte zudem durch die drei zusätzlichen Effektmaße (RR = 0,91 (95 %-KI [0,84; 0,98]), p = 0,02; OR = 0,89 (95 %-KI [0,81; 0,98]), p = 0,02; ARR = -1,38 (95 %-KI [-2,53; -0,22]), p = 0,02) bestätigt werden. Bei den zugrundeliegenden Einzelereignissen zeigte sich ein numerischer Trend zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin (Tabelle 4-279). Das Signifikanzniveau wurde jedoch lediglich bei den hämorrhagischen Schlaganfällen erreicht (siehe oben).

Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität

Im Vergleich zu Warfarin zeigte sich für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Edoxaban-Behandlung in allen Effektmaßen (HR = 0,87 (95 %-KI [0,79; 0,96]), p = 0,005; RR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,96]), p = 0,006; OR = 0,86 (95 %-KI [0,78; 0,96]), p = 0,006; ARR = -1,46 (95 %-KI [-2,50; -0,43]), p = 0,006). Auf Ebene der Einzelereignisse fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban für hämorrhagische Schlaganfälle und die kardiovaskuläre Mortalität (siehe oben).

Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

Für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ konnte für Patienten unter Behandlung mit Edoxaban ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Das *Hazard Ratio* betrug 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,97], p = 0,01). Ein klinisch bedeutsamer Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch bei der Berechnung des Relativen Risikos (RR = 0,89 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01), des *Odds Ratios* (OR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,97]), p = 0,01) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR = -1,41 (95 –KI [-2,50; -0,31]), p = 0,01).

Größere Blutung

Bei der Untersuchung des Endpunkts „Größere Blutung“ ergab sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten mit einer Warfarin-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,80 (95 %-KI [0,72; 0,90]) mit einem p-Wert von p = 0,0001. Im Rahmen der dichotomen Datenauswertung konnte dieser Behandlungs-

unterschied bestätigt werden (RR = 0,81 (95 %-KI [0,73; 0,90]), p = 0,0001; OR = 0,79 (95 %-KI [0,71; 0,89]), p = 0,0001; ARR = -1,83 (95 %-KI [-2,76; -0,89]), p = 0,0001).

Der Endpunkt „Größere Blutung" kann entsprechend der Lokalisation in intrakranielle und extrakranielle (inkl. gastrointestinaler) Blutungen unterteilt werden. Da in der Literatur das häufigere Auftreten von gastrointestinalen Blutungen unter NOAK beschrieben wird, wurden die größeren Blutungen außerdem differenziert nach größeren gastrointestinalen und größeren nicht gastrointestinalen Blutungen dargestellt.

Intrakranielle größere Blutung: Die Überlegenheit der Therapie mit Edoxaban konnte auch für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung" gezeigt werden. Die Patienten unter einer Behandlung mit Edoxaban hatten im Vergleich zur Warfarin-Gruppe ein um 48 % geringeres Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (HR = 0,52 (95 %-KI [0,41; 0,68]), p < 0,0001). Diese Überlegenheit wurde durch das Relative Risiko (RR = 0,53 (95 %-KI [0,41; 0,69]), p < 0,0001), das *Odds Ratio* (OR = 0,52 (95 % -KI [0,40; 0,68]), p < 0,0001) sowie die Absolute Risikoreduktion (ARR = -1,11 (95 %-KI [-1,55; -0,67]), p < 0,0001) gestützt.

Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal): Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch hinsichtlich des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)" auf Basis des *Hazard Ratios* (HR = 0,88 (95 %-KI [0,778; 0,999]), p = 0,0486). Dieses Ergebnis konnte jedoch durch die dichotome Datenauswertung nicht gestützt werden. Die Effektmaße RR, OR und ARR (RR = 0,89 (95 %-KI [0,786; 1,001]), p = 0,0514; OR = 0,88 (95 %-KI [0,772; 1,001]), p = 0,0514; ARR = -0,84 (95 %-KI [-1,69; 0,01]), p = 0,0514) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Größere nicht gastrointestinale Blutung: Bei Betrachtung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung" erwies sich Edoxaban mit einem *Hazard Ratio* von 0,62 (95 %-KI [0,54; 0,72], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch auf Basis der dichotomen Datenauswertung wider (RR = 0,63 (95 %-KI [0,55; 0,73]), p < 0,0001; OR = 0,62 (95 %-KI [0,53; 0,72]), p < 0,0001; ARR = -2,31 (95 %-KI [-3,04; -1,58]), p < 0,0001)

Größere gastrointestinale Blutung: Hinsichtlich gastrointestinaler größerer Blutungen konnte in der Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden (HR = 1,16 (95 %-KI [0,98; 1,38]), p = 0,08; RR = 1,16 (95 %-KI [0,98; 1,37]), p = 0,08; OR = 1,17 (95 %-KI [0,98; 1,39]), p = 0,08; ARR = 0,57 (95 %-KI [-0,06; 1,20]), p = 0,08).

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung" zeigte sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung mit einem *Hazard Ratio* von 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]) und einem p-Wert von p = 0,0002 ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den Patienten unter einer Warfarin-Behandlung. Dieses Ergebnis wurde anhand der dichotomen Auswertung bestätigt (RR = 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,95]), p = 0,0004; OR = 0,86 (95 %-KI [0,79; 0,94]), p = 0,0004; ARR = -2,44 (95 %-KI [-3,78; -1,10]), p = 0,0004).

In Anlehnung an die Differenzierung der größeren Blutungen, wurden auch die klinisch relevanten nicht größeren Blutungen differenziert nach gastrointestinal und nicht gastrointestinal ausgewertet.

Während die Patienten unter einer Edoxaban-Behandlung hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung" von einer Edoxaban-Therapie gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe profitierten (HR = 0,75 (95 %-KI [0,70; 0,82]), p < 0,0001; RR = 0,78 (95 %-KI [0,73; 0,84]), p < 0,0001; OR = 0,74 (95 %-KI [0,68; 0,81]), p < 0,0001; ARR = -4,32 (95 %-KI [-5,58; -3,07]), p < 0,0001), wiesen die Patienten der Edoxaban-Gruppe für klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutungen ein signifikant höheres Risiko als die Patienten der Warfarin-Gruppe auf (HR = 1,53 (95 %-KI [1,30; 1,80]), p < 0,0001; RR = 1,52 (95 %-KI [1,29; 1,78]), p < 0,0001; OR = 1,55 (95 %-KI [1,31; 1,82]), p < 0,0001; ARR = 1,78 (95 %-KI [1,11; 2,46], p < 0,0001).

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Da die Einzelendpunkte „Größere Blutung" und „Klinisch relevante nicht größere Blutung" jeweils signifikante Vorteile von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin aufweisen, findet sich auch bei der Kombination der beiden im Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung" ein entsprechender signifikanter Unterschied zugunsten Edoxaban (HR = 0,85 (95 %-KI [0,80; 0,91]), p < 0,0001). Unter der Behandlung mit Edoxaban ist das Risiko um 3,5 % (ARR = -3,52 (95 %-KI [-4,98; -2,07]), p < 0,0001) gesenkt, eine größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,83; 0,93]), p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (OR = 0,83 (95 %-KI [0,77; 0,90]), p < 0,0001) bestätigt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Vergleich zwischen Edoxaban und Warfarin zeigte hinsichtlich des Sicherheitsendpunkts „Unerwünschte Ereignisse", in denen die Blutungsereignisse nicht miterfasst wurden, keine signifikanten Unterschiede (RR = 1,00 (95 %-KI [0,99; 1,02]), p = 0,50; OR = 1,03 (95 %-KI [0,94; 1,14]), p = 0,50; ARR = 0,39 (95 %-KI [-0,74; 1,51]), p = 0,50). Auf Ebene der *Preferred Terms* sowie bei unerwünschten Ereignissen nach adjudizierten Blutungsereignissen fanden sich jedoch Unterschiede, die im Folgenden dargestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC

Blutung im Gastrointestinaltrakt: Sowohl bei den Blutungen im unteren (3,3 % vs. 2,7 %) als auch bei den Blutungen im oberen (6,6 % vs. 4,5 %) Gastrointestinaltrakt traten bei den Patienten unter Edoxaban verglichen mit den Patienten unter Warfarin-Behandlung signifikant mehr Blutungen auf (Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt: RR = 1,26 (95 %-KI [1,04; 1,52]), p = 0,02; OR = 1,27 (95 %-KI [1,04; 1,54]), p = 0,02; ARR = 0,68 (95 %-KI [0,12; 1,25]), p = 0,02; Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt: RR = 1,47 (95 %-KI [1,28; 1,69]), p < 0,0001; OR = 1,51 (95 %-KI [1,30; 1,75]), p < 0,0001; ARR = 2,12 (95 %-KI [1,37; 2,88]), p < 0,0001). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auf Ebene der schwerwiegenden Ereignisse.

Mund-/Pharynxblutung: Während sich bei der Gesamtheit der Mund-/Pharynxblutungen kein Unterschied zwischen den Behandlungen erwies, traten unter der Behandlung mit Edoxaban 0,5 % weniger schwerwiegende Mund-/Pharynxblutungen im Vergleich zur Behandlung mit Warfarin auf (ARR = -0,50 (95 %-KI [-0,85; -0,15]), p = 0,005). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Edoxaban (RR = 0,64 (95 %-KI [0,47; 0,88]), p = 0,005; OR = 0,64 (95 %-KI [0,47; 0,88]), p = 0,005).

Kutane Weichteilgewebsblutung: In der vorliegenden Studie erlitten 9,1 % (641/7.012) der Patienten unter der Therapie mit Edoxaban versus 14,5 % (1.013/7.012) der Patienten im Warfarin-Arm eine kutane Weichteilgewebsblutung. Alle drei Effektmaße zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (RR = 0,63 (95 %-KI [0,58; 0,70]), p < 0,0001; OR = 0,60 (95 %-KI [0,54; 0,66]), p < 0,0001; ARR = -5,31 (95 %-KI [-6,37; -4,24]), p < 0,0001). Ein statistisch signifikantes, vergleichbares Ergebnis zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch für die schwerwiegenden kutanen Weichteilgewebsblutungen.

Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutungsquelle: Die Auswertungen der Daten zeigten für die schwerwiegenden (jedoch nicht die Gesamtzahl der) Ereignisse ein um circa 0,8 % höheres Risiko der Edoxaban-Patienten im Vergleich zu den Warfarin-Patienten (ARR = 0,76 (95 %-KI [0,09; 1,42]), p = 0,03). Das relative Risiko (RR = 1,20 (95 %-KI [1,02; 1,41]), p = 0,03) sowie das *Odds Ratio* (OR = 1,21 (95 %-KI [1,02; 1,43]), p = 0,03) bestätigten dieses Ergebnis.

Blutung an der Punktionsstelle: Insgesamt traten vergleichbar häufige Blutungen an der Punktionsstelle zwischen den Behandlungsgruppen (0,7 % Edoxaban vs. 0,9 % Warfarin) auf. Daher ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie. Jedoch konnten unter der Behandlung mit Edoxaban (0,3 %) signifikant weniger schwerwiegende Ereignisse im Vergleich zu Warfarin (0,6 %) beobachtet werden (RR = 0,53 (95 %-KI [0,31; 0,89]), p = 0,01; OR = 0,52 (95 %-KI [0,31; 0,89]), p = 0,01; ARR = -0,27 (95 %-KI [-0,49; -0,05]), p = 0,01).

Anämie (PT): Unter der Behandlung mit Warfarin traten insgesamt weniger Anämien (PT) (RR = 1,43 (95 %-KI [1,24; 1,64]), p < 0,0001; OR = 1,46 (95 %-KI [1,26; 1,69]), p < 0,0001; ARR = 1,91 (95 %-KI [1,16; 2,70]), p < 0,0001) und auch weniger schwerwiegende Anämien (RR = 1,56 (95 %-KI [1,07; 2,26]), p = 0,02; OR = 1,56 (95 %-KI [1,07; 2,27]), p = 0,02; ARR = 0,36 (95 %-KI [0,06; 0,66]), p = 0,02) auf als unter der Therapie mit Edoxaban.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) traten bei insgesamt 10,7 % (748/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 8,4 % (586/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Die Ereignisrate schwerwiegender Fälle lag in der Edoxaban-Gruppe bei 1,8 % (128/7.012) und in der Warfarin-Gruppe bei 1,2 % (83/7.012). Das Risiko für das Auftreten einer Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (SOC) sowie schwerwiegender Fälle war unter Behandlung mit Edoxaban signifikant erhöht (Gesamt: RR = 1,28 (95 %-KI [1,15; 1,42]), p < 0,0001; Schwerwiegende Fälle: RR = 1,54 (95 %-KI [1,17; 2,03]), p = 0,002). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR. Maßgebliche Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen sich hinsichtlich der aufgetretenen Anämien (Edoxaban: 6,4 % vs.

Warfarin: 4,5 %), welche unter Edoxaban als häufige Nebenwirkung in der Fachinformation beschrieben ist. Gleiches zeigt sich bei den schwerwiegenden Fällen.

Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC): Bei insgesamt 4,7 % (331/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 5,7 % (396/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe traten im Verlauf der Studie Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC) auf. Das Risiko an einer Erkrankungen des Ohr und des Labyrinths (SOC) zu erkranken, war für Patienten in der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten in der Warfarin-Gruppe (RR = 0,84 (95 %-KI [0,73; 0,96]), p = 0,01). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis. Unterschiede auf Ebene der *Preferred Terms* zeigten sich zwischen den Behandlungen unter anderem hinsichtlich der Ereignisse „Schwindel“ (2,6 % vs. 3,2 %) und „Ohrenschmerzen“ (0,2 % vs. 0,4 %).

Untersuchungen (SOC): Im Verlauf der Studie wurden in der Edoxaban-Gruppe 22,3 % (1.566/7.012) und in der Warfarin-Gruppe 24,1 % (1.687/7.012) Untersuchungen (SOC) durchgeführt. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der Edoxaban-Behandlung (RR = 0,93 (95 %-KI [0,87; 0,99]), p = 0,02). Dieses Ergebnis wurde durch die *Odds Ratio* sowie die Absolute Risikoreduktion bestätigt. Innerhalb der Untersuchungen zeigten sich insbesondere Unterschiede für die *Preferred Terms* „Kreatininphosphokinase im Blut erhöht“ (1,7 % vs. 2,0 %), „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,5 % vs. 3,5 %) und „Renale Kreatinin-Clearance erniedrigt“ (3,5 % vs. 3,1 %). Auch hinsichtlich der Untersuchungen, welche eine weitere Diagnose im Krankenhaus erforderten, ergab sich für die Patienten der Edoxaban-Gruppe ein signifikant niedrigeres Risiko gegenüber den Patienten der Vergleichstherapie (RR = 0,46 (95 %-KI [0,33; 0,65]), p < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Effektmaße OR und ARR unterstützt. Hauptsächliche Unterschiede ergaben sich für den *Preferred Term* „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,2 % vs. 1,1 %). Letztgenanntes Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da für die Patienten in der Edoxaban-Gruppe während der Studiendauer lediglich Schein-INR-Werte zur Aufrechterhaltung der Verblindung generiert wurden.

Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC): Im Verlauf der Studie traten bei 20,0 % der Patienten in der Edoxaban- (1.402/7.012) und bei 22,7 % der Patienten in der Warfarin-Gruppe (1.590/7.012) Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) auf. Das Risiko für das Auftreten von Verletzungen & Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,88 (95 %-KI [0,83; 0,94]), p = 0,00001). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis. Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten sich hinsichtlich der *Preferred Terms* „Sturz“ (7,6 % vs. 9,3 %), „Prellung“ (1,2 % vs. 1,7 %), „Platzwunde“ (1,2 % vs. 1,6 %) und „Verletzung der Gliedmaßen“ (1,0 % vs. 1,6 %).

Peripheres Ödem (PT): Ein peripheres Ödem (PT) trat in der Edoxaban-Gruppe bei 9,3 % (652/7.012) der Patienten versus 10,4 % (732/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Das Risiko für das Auftreten eines peripheren Ödems (PT) war unter Edoxaban-Behandlung signifikant niedriger (RR = 0,89 (95 %-KI [0,81; 0,99]), p = 0,02). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis.

Schwindelgefühl (PT): Im Verlauf der Studie traten bei 8,0 % der Patienten in der Edoxaban- (561/7.012) und bei 9,0 % der Patienten in der Warfarin-Gruppe (634/7.012) Schwindelgefühle (PT) auf. Das Risiko für das Auftreten von Schwindelgefühlen (PT) war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,88 (95 %-KI [0,79; 0,99]), p = 0,03). Die Effektschätzer OR und ARR untermauerten dieses Ergebnis.

Sturz (PT): Stürze (PT) ereigneten sich bei insgesamt 7,6 % (530/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 9,3 % (649/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe. Das Risiko für das Auftreten eines Sturzes (PT) war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant geringer (RR = 0,82 (95 %-KI [0,73; 0,91]), p = 0,0003). Dieses Ergebnis wurde durch die Effektschätzer OR und ARR bestätigt (jeweils p = 0,0003).

Herzerkrankungen (SOC): Insgesamt traten bei 16,9 % (1.186/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 18,5 % (1.298/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe schwerwiegende Fälle von Herzerkrankungen (SOC) auf. Die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Edoxaban (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,98]), p = 0,01; OR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01; ARR = -1,60 (95 %-KI [-2,86; -0,33], p = 0,01). Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigen sich unter anderem in den *Preferred Terms* „Herzinsuffizienz“ (4,5 % vs. 5,3 %) und „Vorhofflimmern“ (4,5 % vs. 4,9 %).

Herzinsuffizienz (PT): Im Verlauf der Studie litten insgesamt 4,5 % (317/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 5,3 % (370/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz (PT). Das Risiko an einer schwerwiegenden Herzinsuffizienz zu erkranken war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer (RR = 0,86 (95 %-KI [0,74; 0,99]), p = 0,04). Das Ergebnis konnte anhand des OR und der ARR bestätigt werden.

INR erhöht (PT): In der Edoxaban-Gruppe zeigten im Verlauf der Studie 0,2 % (14/7.012) der Patienten eine schwerwiegende Erhöhung der INR-Werte, wohingegen eine schwerwiegende INR-Wert Erhöhung bei 1,1 % (75/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe beobachtet werden konnte. Eine schwerwiegende Erhöhung des INR-Wertes war für Patienten unter Edoxaban signifikant geringer als für Patienten der Warfarin-Gruppe (RR = 0,19 (95 %-KI [0,11; 0,33]), p < 0,0001). Das Ergebnis konnte anhand des OR und der ARR bestätigt werden. Für die Patienten in der Edoxaban-Gruppe wurden während der Studiendauer lediglich Schein-INR-Werte zur Aufrechterhaltung der Verblindung generiert, weshalb die Ergebnisse in diesem Kontext mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC): Insgesamt brachen 0,8 % (54/7.012) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,1 % (77/7.012) der Patienten in der Warfarin-Gruppe aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) die Therapie ab. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund Infektionen und parasitären Erkrankungen war für die Patienten der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten der Warfarin-Gruppe (RR = 0,70 (95 %-KI [0,50; 0,99]), p = 0,04). Auch die Effektmaße OR und ARR zeigten ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban (jeweils p = 0,04).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC): Im Verlauf der Studie brachen 1,1 % der Patienten in der Edoxaban- (79/7.012) und 0,7 % der Warfarin-Gruppe (51/7.012) die

Therapie aufgrund Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) ab. Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes war in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher als in der Warfarin-Gruppe (RR = 1,55 (95 %-KI [1,09; 2,20], p = 0,01). Die Effektschätzer OR und ARR stützen dieses Ergebnis.

Für keinen der weiteren individuellen Ereignisse „Epistaxis“, „Vaginale Blutung“, „Ausschlag“, „abnormaler Leberfunktionstest“, „Übelkeit“, „erhöhter Bilirubinwert im Blut“, „erhöhte Gamma- Glutamyltransferase“ und „Juckreiz“ ließ sich ein signifikanter Behandlungsunterschied erkennen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Eine Behandlung mit Edoxaban senkte das Risiko um circa 2 % (ARR = -1,98 (95 %-KI [-3,62; -0,34]), p = 0,02) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte anhand des relativen Risikos (RR = 0,96 (95 %-KI [0,92; 0,99]), p = 0,02) und des *Odds Ratios* (OR = 0,92 (95 %-KI [0,86; 0,99]), p = 0,02) bestätigt werden.

Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Im Rahmen der Betrachtung einer Nutzen-Schaden-Abwägung zeigte sich Edoxaban als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Das *Hazard Ratio* betrug 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,96]) mit einem p-Wert von p = 0,003. Dieses Ergebnis wurde durch die dichotome Datenauswertung gestützt (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,97]), p = 0,003; OR = 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,96]), p = 0,003; ARR = -1,97 (95 %-KI [-3,29; -0,66]), p = 0,003).

Subgruppenebene

Für alle Endpunkte wurden Analysen auf Subgruppenebene durchgeführt. Dabei waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“, „Größere Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ und „Intrakranielle größere Blutung“ präspezifiziert, alle anderen Subgruppenanalysen wurden a posteriori definiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen sind sowohl tabellarisch als auch deskriptiv im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für a posteriori Analysen und multiplem Testen.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen wurden die Therapieeffekte, die sich mittels Interaktionstest ergaben, in zufällige und systematisch auftretende Effekte unterteilt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Subgruppen „Alter“, „Region“, „*HAS-BLED*-Score“ und „*CHADS*$_2$-Score“ eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten. Ein Trend für einen systematischen Subgruppeneffekt zeigte sich hingegen für die Merkmale „Geschlecht“ und „Körpergewicht“.

Für das Merkmal „Geschlecht“ zeigten sich bei 7 von insgesamt 27 Endpunkten Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion. Bei drei der Endpunkte konnte ein gleichgerichteter Effekt

zugunsten von Edoxaban beobachtet werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppenausprägungen ergaben sich bei den Endpunkten „Schlaganfall (hämorrhagisch), „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ und dem Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“.

Drei der sieben Endpunkte beinhalteten klinisch relevante nicht größere Blutungen (der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie die Kombinationsendpunkte „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ sowie „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“). Eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ spiegelt sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei den beiden anderen Endpunkten wider. Eine Effektmodifikation zeigt sich daher nur bei wenigen Endpunkten, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hinsichtlich des Merkmals „Geschlecht“ um zufällige Effekte handelt und keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppenkategorien bestehen.

In den Ausprägungen des Merkmals „Körpergewicht“ fanden sich bei 12 von insgesamt 27 Endpunkten Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion. Mehrheitlich (7 Endpunkte) ergaben sich gleichgerichtete Effekte in den beiden Subgruppenausprägungen. Unterschiede konnten bei den Endpunkten „Kardiovaskuläre Mortalität“, „Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität“, „Größere gastrointestinale Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ sowie dem Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ beobachtet werden. Während sich innerhalb dieser Endpunkte für die Subgruppe ≤ 60 kg signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban ergaben, zeigte sich für die Subgruppe > 60 kg kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ zeigte sich für die Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe > 60 kg ein signifikant erhöhtes Risiko. Ein möglicher Zusammenhang könnte mit der Dosisreduktion bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg bestehen. [Ruff 2015] Diese könnte das bessere Risikoprofil von Edoxaban vs. Warfarin in der Gruppe der Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg begründen, da bei Warfarin keine Anpassung der Dosis an das Körpergewicht vorgesehen ist. Zudem wiesen Patienten, welche die Kriterien für eine Dosisreduktion erfüllen, unabhängig von der Behandlungsgruppe ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse und Blutungsereignisse auf. [Ruff 2015]

Da diese Gruppe jedoch nur einen Anteil von unter 10 % an der gesamten Studienpopulation ausmacht, lässt sich ableiten, dass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf die Subgruppenausprägung „Körpergewicht ≤ 60 kg“ übertragbar sind.

Hinsichtlich des Merkmals „Kreatinin-Clearance“ weisen exploratorische Analysen darauf hin, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min („glomeruläre Hyperfiltration“) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl 80–130 ml/min) unter einer Behandlung mit Edoxaban einerseits vergleichbar niedrige Ereignisraten aufweisen, andererseits die Warfarin-Therapie bei etlichen Endpunkten Vorteile gegenüber Edoxaban aufweist.

Betrachtet man die gepoolten Patientencharakteristika, fällt auf, dass diese kleine Patientengruppe (weniger als 7 % der Studienpopulation) im Vergleich zu anderen Subgruppenkategorien ein spezifisches Profil aufweist. Der durchschnittliche BMI dieser

Patienten beträgt 38,1 kg/m^2, 66,6 % leiden unter einer chronischen Herzinsuffizienz, 96,8 % sind Hypertoniker und 52,8 % haben einen manifesten Diabetes mellitus. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Mit lediglich 35,8 % hat zudem die Minderheit der Patienten keine vorangegangene VKA-Therapie erhalten, ist also VKA-naiv. Vorherige Erfahrungen mit einer Warfarintherapie und einer daraus resultierenden guten INR-Einstellung können ein Faktor für die positiven Therapieergebnisse in der Warfarin-Gruppe sein. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Ferner kann die fehlende weitere Reduktion der Ereignisraten unter einer Edoxaban-Therapie auch partiell pharmakologisch begründet sein. Edoxaban wird zu 35 % (der eingenommenen Dosis) renal eliminiert und hat ein hohes Verteilungsvolumen von 107 l. Liegt nun, wie in der Patientengruppe mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 130 ml/min, eine Kombination von glomerulärer Hyperfiltration - begründet durch Diabetes mellitus und Prädiabetes - und malignem Übergewicht vor, führt dies zu niedrigen Edoxaban-Plasmakonzentrationen bzw. Anti-Faktor-Xa-Aktivität, was sich anhand der pharmakokinetischen Analysen in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bestätigen läßt. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Diese Faktoren begründen möglicherweise das Ungleichgewicht der Ergebnisse zwischen Edoxaban und der Vergleichstherapie mit Warfarin in dieser Subpopulation. Diese explorative Analyse hat jedoch keinen konfirmatorischen Charakter und ist aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten im einstelligen Bereich lediglich hypothesengenerierend.

Tabelle 4-279: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a]**	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	773 (4,0)	7.036	839 (4,4)	0,92 [0,83; 1,01]	p = 0,08
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	773 (11,0)	7.036	839 (11,9)	0,92 [0,84; 1,01] 0,91 [0,82; 1,01] -0,94 [-1,99; 0,12]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08
Kardiovaskuläre Mortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	530 (2,7)	7.036	611 (3,2)	0,86 [0,77; 0,97]	p = 0,01
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	530 (7,5)	7.036	611 (8,7)	0,87 [0,78; 0,97] 0,86 [0,76; 0,97] -1,15 [-2,05; -0,25]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01
Morbidität					
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	281 (1,5)	7.036	317 (1,7)	0,88 [0,75; 1,03]	p = 0,11
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	281 (4,0)	7.036	317 (4,5)	0,89 [0,76; 1,04] 0,88 [0,75; 1,04] -0,51 [-1,18; 0,16]	p = 0,13 p = 0,13 p = 0,13

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Schlaganfall (ischämisch)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	236 (1,3)	7.036	235 (1,3)	1,00 [0,83; 1,19]	p = 0,97
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	236 (3,4)	7.036	235 (3,3)	1,00 [0,84; 1,20] 1,00 [0,84; 1,21] 0,01 [-0,58; 0,61]	p = 0,96 p = 0,96 p = 0,96
Schlaganfall (hämorrhagisch)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	49 (0,3)	7.036	90 (0,5)	0,54 [0,38; 0,77]	p = 0,0005
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	49 (0,7)	7.036	90 (1,3)	0,54 [0,39; 0,77] 0,54 [0,38; 0,77] -0,58 [-0,91; -0,26]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004
Schlaganfall (zur Behinderung führend)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	54 (0,3)	7.036	57 (0,3)	0,94 [0,65; 1,36]	p = 0,75
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	54 (0,8)	7.036	57 (0,8)	0,95 [0,65; 1,37] 0,95 [0,65; 1,38] -0,04 [-0,34; 0,25]	p = 0,78 p = 0,78 p = 0,78
Systemisches embolisches Ereignis					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	15 (0,1)	7.036	23 (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]	p = 0,19
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	15 (0,2)	7.036	23 (0,3)	0,65 [0,34; 1,25] 0,65 [0,34; 1,25] -0,11 [-0,29; 0,06]	p = 0,19 p = 0,19 p = 0,19

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Myokardinfarkt					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	133 (0,7)	7.036	141 (0,8)	0,94 [0,74; 1,19]	p = 0,60
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	133 (1,9)	7.036	141 (2,0)	0,94 [0,75; 1,19] 0,94 [0,74; 1,20] -0,11 [-0,57; 0,34]	p = 0,63 p = 0,63 p = 0,63
TIA					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	106 (0,6)	7.036	95 (0,5)	1,11 [0,84; 1,47]	p = 0,45
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	106 (1,5)	7.036	95 (1,4)	1,12 [0,85; 1,47] 1,12 [0,85; 1,48] 0,16 [-0,24; 0,55]	p = 0,43 p = 0,43 p = 0,43
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	296 (1,6)	7.036	337 (1,8)	0,87 [0,74; 1,02]	p = 0,08
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	296 (4,2)	7.036	337 (4,8)	0,88 [0,75; 1,02] 0,87 [0,74; 1,02] -0,58 [-1,27; 0,10]	p = 0,10 p = 0,10 p = 0,10
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis – Auswertung in der mITT-Population					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	292 (1,6)	7.012	336 (1,8)	0,86 [0,74; 1,01]	p = 0,06
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	292 (4,2)	7.012	336 (4,8)	0,87 [0,75; 1,01] 0,86 [0,74; 1,01] -0,63 [-1,31; 0,06]	p = 0,07 p = 0,07 p = 0,07

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	949 (5,0)	7.036	1.046 (5,6)	0,90 [0,82; 0,98]	p = 0,02
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	949 (13,5)	7.036	1.046 (14,9)	0,91 [0,84 ; 0,98] 0,89 [0,81; 0,98] -1,38 [-2,53; -0,22]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	728 (3,9)	7.036	831 (4,4)	0,87 [0,79; 0,96]	p = 0,005
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	728 (10,3)	7.036	831 (11,8)	0,88 [0,80; 0,96] 0,86 [0,78; 0,96] -1,46 [-2,50; -0,43]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	827 (4,4)	7.036	926 (5,0)	0,88 [0,81; 0,97]	p = 0,01
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	827 (11,8)	7.036	926 (13,2)	0,89 [0,82; 0,98] 0,88 [0,80; 0,97] -1,41 [-2,50; -0,31]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01
Sicherheit					
Größere Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	546 (3,0)	7.012	674 (3,7)	0,80 [0,72; 0,90]	p = 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	546 (7,8)	7.012	674 (9,6)	0,81 [0,73; 0,90] 0,79 [0,71; 0,89] -1,83 [-2,76; -0,89]	p = 0,0001 p = 0,0001 p = 0,0001

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Intrakranielle größere Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	88 (0,5)	7.012	166 (0,9)	0,52 [0,41; 0,68]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	88 (1,3)	7.012	166 (2,4)	0,53 [0,41; 0,69] 0,52 [0,40; 0,68] -1,11 [-1,55; -0,67]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	464 (2,5)	7.012	523 (2,9)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,778; 0,999]*	p = 0,05
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	464 (6,6)	7.012	523 (7,5)	0,89 [0,79; 1,00] *0,89 [0,786; 1,001]* 0,88 [0,77; 1,00] *0,88 [0,772; 1,001]* -0,84 [-1,69; 0,01]	p = 0,05 p = 0,05 p = 0,05
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	279 (1,5)	7.012	441 (2,4)	0,62 [0,54; 0,72]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	279 (4,0)	7.012	441 (6,3)	0,63 [0,55; 0,73] 0,62 [0,53; 0,72] -2,31 [-3,04; -1,58]	p < 0,0001
Größere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	286 (1,5)	7.012	246 (1,3)	1,16 [0,98; 1,38]	p = 0,08
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	286 (4,1)	7.012	246 (3,5)	1,16 [0,98; 1,37] 1,17 [0,98; 1,39] 0,57 [-0,06; 1,20]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.355 (8,1)	7.012	1.526 (9,3)	0,87 [0,81; 0,94]	p = 0,0002
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.355 (19,3)	7.012	1.526 (21,8)	0,89 [0,83; 0,95] 0,86 [0,79; 0,94] -2,44 [-3,78; -1,10]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.076 (6,2)	7.012	1.379 (8,3)	0,75 [0,70; 0,82]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.076 (15,4	7.012	1.379 (19,7)	0,78 [0,73; 0,84] 0,74 [0,68; 0,81] -4,32 [-5,58; -3,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	367 (2,0)	7.012	242 (1,3)	1,53 [1,30; 1,80]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	367 (5,2)	7.012	242 (3,5)	1,52 [1,29; 1,78] 1,55 [1,31; 1,82] 1,78 [1,11; 2,46]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.722 (10,6)	7.012	1.969 (12,4)	0,85 [0,80; 0,91]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.722 (24,6)	7.012	1.969 (28,1)	0,87 [0,83; 0,93] 0,83 [0,77; 0,90] -3,52 [-4,98; -2,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	6.092 (86,9)	7.012	6.065 (86.5)	1,00 [0,99; 1,02] 1,03 [0,94; 1,14] 0,39 [-0,74; 1,51]	p = 0,50 p = 0,50 p = 0,50
Epistaxis					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	423 (6,0)	7.012	392 (5,6)	1,08 [0,94; 1,23] 1,08 [0,94; 1,25] 0,44 [-0,33; 1,22]	p = 0,26 p = 0,26 p = 0,26
Epistaxis - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	274 (3,9)	7.012	277 (4,0)	0,99 [0,84; 1,17] 0,99 [0,83; 1,17] -0,04 [-0,69; 0,60]	p = 0,90 p = 0,90 p = 0,90
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	234 (3,3)	7.012	186 (2,7)	1,26 [1,04; 1,52] 1,27 [1,04; 1,54] 0,68 [0,12; 1,25]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	234 (3,3)	7.012	184 (2,6)	1,27 [1,05; 1,54] 1,28 [1,05; 1,56] 0,71 [0,15; 1,28]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	464 (6,6)	7.012	315 (4,5)	1,47 [1,28; 1,69] 1,51 [1,30; 1,75] 2,12 [1,37; 2,88]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	409 (5,8)	7.012	284 (4,1)	1,44 [1,24; 1,67] 1,47 [1,26; 1,71] 1,78 [1,07; 2,50]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Mund-/Pharynxblutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	104 (1,5)	7.012	129 (1,8)	0,81 [0,62; 1,04] 0,80 [0,62; 1,04] -0,36 [-0,78; 0,07]	p = 0,10 p = 0,10 p = 0,10
Mund-/Pharynxblutung - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	63 (0,9)	7.012	98 (1,4)	0,64 [0,47; 0,88] 0,64 [0,47; 0,88] -0,50 [-0,85; -0,15]	p = 0,005 p = 0,005 p = 0,005
Kutane Weichteilgewebsblutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	641 (9,1)	7.012	1.013 (14,5)	0,63 [0,58; 0,70] 0,60 [0,54; 0,66] -5,31 [-6,37; -4,24]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Kutane Weichteilgewebsblutung - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	383 (5,5)	7.012	704 (10,0)	0,54 [0,48; 0,61] 0,52 [0,46; 0,59] -4,58 [-5,46; -3,70]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	335 (4,8)	7.012	292 (4,2)	1,15 [0,98; 1,34] 1,15 [0,98; 1,36] 0,61 [-0,07; 1,30]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08
Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	319 (4,6)	7.012	266 (3,8)	1,20 [1,02; 1,41] 1,21 [1,02; 1,43] 0,76 [0,09; 1,42]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03
Vaginale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
2.659	42 (1,6)	2.629	30 (1,1)	1,38 [0,87; 2,21] 1,39 [0,87; 2,23] 0,44 [-0,19; 1,06]	p = 0,17 p = 0,17 p = 0,17
Vaginale Blutung - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
2.659	40 (1,5)	2.629	27 (1,0)	1,46 [0,90; 2,38] 1,47 [0,90; 2,41] 0,48 [-0,13; 1,08]	p = 0,12 p = 0,12 p = 0,12

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Blutung an der Punktionsstelle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	47 (0,7)	7.012	66 (0,9)	0,71 [0,49; 1,03] 0,71 [0,49; 1,03] -0,27 [-0,57; 0,03]	p = 0,07 p = 0,07 p = 0,07
Blutung an der Punktionsstelle - größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	21 (0,3)	7.012	40 (0,6)	0,53 [0,31; 0,89] 0,52 [0,31; 0,89] -0,27 [-0,49; -0,05]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01
Anämie (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	447 (6,4)	7.012	313 (4,5)	1,43 [1,24; 1,64] 1,46 [1,26; 1,69] 1,91 [1,16; 2,70]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Anämie (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	70 (1,0)	7.012	45 (0,6)	1,56 [1,07; 2,26] 1,56 [1,07; 2,27] 0,36 [0,06; 0,66]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Ausschlag (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	156 (2,2)	7.012	159 (2,3)	0,98 [0,79; 1,22] 0,98 [0,78; 1,23] -0,04 [-0,53; 0,45]	p = 0,86 p = 0,86 p = 0,86

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Ausschlag (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Abnormaler Leberfunktionstest (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	41 (0,6)	7.012	26 (0,4)	1,58 [0,97; 2,58] 1,58 [0,97; 2,59] 0,21 [-0,01; 0,44]	p = 0,07 p = 0,07 p = 0,07
Abnormaler Leberfunktionstest (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	5 (0,1)	7.012	2 (<0,1%)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Übelkeit (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	282 (4,0)	7.012	246 (3,5)	1,15 [0,97; 1,36] 1,15 [0,97; 1,37] 0,51 [-0,12; 1,14]	p = 0,11 p = 0,11 p = 0,11
Übelkeit (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	3 (< 0,1)	7.012	2 (< 0,1)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	87 (1,2)	7.012	93 (1,3)	0,94 [0,70; 1,25] 0,93 [0,70; 1,25] -0,09 [-0,46; 0,29]	p = 0,65 p = 0,65 p = 0,65
Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	236 (3,4)	7.012	248 (3,5)	0,95 [0,80; 1,13] 0,95 [0,79; 1,14] -0,17 [-0,78; 0,43]	p = 0,58 p = 0,58 p = 0,58
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Juckreiz (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	124 (1,8)	7.012	128 (1,8)	0,97 [0,76; 1,24] 0,97 [0,76; 1,24] -0,06 [-0,50; 0,38]	p = 0,80 p = 0,80 p = 0,80

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Juckreiz (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	0 (0,0)	7.012	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Erkrankung des Blut und des Lymphsystems (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	748 (10,7)	7.012	586 (8,4)	1,28 [1,15; 1,42] 1,31 [1,17; 1,47] 2,31 [1,34; 3,28]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Erkrankung des Blut und des Lymphsystems (SOC) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	128 (1,8)	7.012	83 (1,2)	1,54 [1,17; 2,03] 1,55 [1,18; 2,05] 0,64 [0,24; 1,05]	p = 0,002 p = 0,002 p = 0,002
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	331 (4,7)	7.012	396 (5,7)	0,84 [0,73; 0,96] 0,83 [0,71; 0,96] -0,93 [-1,66 ; -0,19]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01
Untersuchungen (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.566 (22,3)	7.012	1.687 (24,1)	0,93 [0,87; 0,99] 0,91 [0,84; 0,98] -1,73 [-3,12; -0,33]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Untersuchungen (SOC) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	51 (0,7)	7.012	110 (1,6)	0,46 [0,33; 0,65] 0,46 [0,33; 0,64] -0,84 [-1,19; -0,49]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Verletzung & Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.402 (20,0)	7.012	1.590 (22,7)	0,88 [0,83; 0,94] 0,85 [0,79; 0,92] -2,68 [-4,04; -1,33]	p = 0,0001 p = 0,0001 p = 0,0001
Peripheres Ödem (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	652 (9,3)	7.012	732 (10,4)	0,89 [0,81; 0,99] 0,88 [0,79; 0,98] -1,14 [-2,13; -0,15]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Schwindelgefühl (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	561 (8,0)	7.012	634 (9,0)	0,88 [0,79; 0,99] 0,87 [0,78; 0,99] -1,04 [-1,97; -0,12]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03
Sturz (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	530 (7,6)	7.012	649 (9,3)	0,82 [0,73; 0,91] 0,80 [0,71; 0,90] -1,70 [-2,62; -0,78]	p = 0,0003 p = 0,0003 p = 0,0003

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
Herzerkrankungen (SOC) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	1.186 (16,9)	7.012	1.298 (18,5)	0,91 [0,85; 0,98] 0,90 [0,82; 0,98] -1,60 [-2,86 ; -0,33]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01
Herzinsuffizienz (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	317 (4,5)	7.012	370 (5,3)	0,86 [0,74; 0,99] 0,85 [0,73; 0,99] -0,76 [-1,47; -0,04]	p = 0,04 p = 0,04 p = 0,04
INR erhöht (PT) - schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	14 (0,2)	7.012	75 (1,1)	0,19 [0,11; 0,33] 0,19 [0,10; 0,33] -0,87 [-1,13; -0,61]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) - Therapieabbrecher					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	54 (0,8)	7.012	77 (1,1)	0,70 [0,50; 0,99] 0,70 [0,49; 0,99] -0,33 [-0,65; -0,01]	p = 0,04 p = 0,04 p = 0,04
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) - Therapieabbrecher					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	79 (1,1)	7.012	51 (0,7)	1,55 [1,09; 2,20] 1,56 [1,09; 2,22] 0,40 [0,08; 0,72]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a]	
***Schwerwiegende* unerwünschte Ereignisse**					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	2.979 (42,5)	7.012	3.118 (44,5)	0,96 [0,92; 0,99] 0,92 [0,86; 0,99] -1,98 [-3,62; -0,34]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	784 (11,2)	7.012	768 (11,0)	1,02 [0,93; 1,12] 1,02 [0,92; 1,14] 0,23 [-0,81; 1,27]	p = 0,67 p = 0,67 p = 0,67
Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.012	417 (5,9)	7.012	420 (6,0)	0,99 [0,87; 1,13] 0,99 [0,86; 1,14] -0,04 [-0,83; 0,74]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91
Net Clinical Outcome					
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	1.323 (7,3)	7.036	1.462 (8,1)	0,89 [0,83; 0,96]	p = 0,003
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
7.035	1.323 (18,8)	7.036	1.462 (20,8)	0,91 [0,85; 0,97] 0,88 [0,81; 0,96] -1,97 [-3,29; -0,66]	p = 0,003 p = 0,003 p = 0,003

a: im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis wurde zur Feststellung der Signifikanz in kursiv dargestellt.
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung, n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko, vs. = versus

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-280: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-281: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-282: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-283: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-284: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

  - Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-285: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-286: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-287: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-288: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin in der Indikation „*Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese*“ liegt **eine randomisierte, ereignisgesteuerte, kontrollierte, multinationale, Phase-III-Vergleichsstudie (RCT)** mit mehr als 21.000 Patienten vor (ENGAGE AF-TIMI 48). Die insgesamt 21.105 randomisierten Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme Hochdosis-Edoxaban (60/30 mg), Niedrigdosis-Edoxaban (30/15 mg) und Warfarin aufgeteilt. Gemäß der Klassifizierung in § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der aktuellen VerfO des G-BA ist die **Evidenzstufe der zugrundeliegenden Studie mit Ib zu bewerten**. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015]

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Studiendesign

Die **Studienqualität** ist insgesamt als **hoch einzustufen**. Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurde in 1.393 Studienzentren in 46 Ländern jeweils mindestens ein Patient randomisiert. Die Studie wurde verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten, noch die behandelnden Ärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte die Applikation der Therapie im *Double-Dummy*-Design. Dafür wurden Placebo-Tabletten (Edoxaban-*Placebo-to-match* und Warfarin-*Placebo-to-match*) ohne aktiven Wirkstoff mit identischem Aussehen und identischer Verpackung im Vergleich zu den Tabletten mit aktivem Wirkstoff bereitgestellt. Die Einnahme von Edoxaban und Warfarin konnte jeweils unabhängig von der Mahlzeit und Uhrzeit erfolgen. Ebenso wurde das INR-Monitoring verblindet vorgenommen. Die Dosierung von Warfarin bzw. von Warfarin-*Placebo-to-match* basierte auf der zentralen Überwachung des INR-Wertes, der mit verschlüsselten POC-Geräten gemessen wurde. Insgesamt wird das **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** aufgrund der methodischen Hochwertigkeit der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie mit **niedrig bewertet** (vgl. 4.3.1.2.2, Anhang 4-F).

Zudem zeigt die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 mit 2,8 Jahren einen deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum als andere NOAK-Studien. Die ARISTOTLE-Studie (Apixaban) zeigte eine Nachbeobachtungszeit von 1,8 Jahren, die ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban)

von 1,9 Jahren sowie die RE-LY-Studie (Dabigatran) von 2,0 Jahren. [Connolly 2009, Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]

Auch das Schlaganfallrisiko der Patienten zu Studienbeginn, ermittelt anhand des *$CHADS_2$-Scores*, unterscheidet sich in den Studien. Während das mittlere Schlaganfallrisiko in der ARISTOTLE-Studie und in der RE-LY-Studie 2,1 betrug, wurden in die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 vermehrt Patienten mit einem höheren (2,8) Schlaganfallrisiko eingeschlossen. Ein besonders hohes Schlaganfallrisiko wiesen die Patienten der ROCKET-AF-Studie zu Rivaroxaban auf (3,5). [Connolly 2009, Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]

Die bessere Einstellung der medianen Zeit im therapeutischen Bereich von 68,4 % der Warfarin-Patienten im Vergleichsarm (ROCKET-AF-Studie: 58 %; ARISTOTLE-Studie: 66 %), macht es objektiv schwieriger, für Studienergebnisse eine statistische Signifikanz hinsichtlich einer Überlegenheit zu erreichen. In dem Sinne sind statistisch signifikante Wirksamkeits- und Verträglichkeitsresultate der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie mit Edoxaban besonders positiv zu werten. [Giugliano 2013, Granger 2011, Patel 2011]

Des Weiteren weist die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 im Vergleich zu anderen NOAK-Studien keine *Lost-to-Follow-up*-Patienten im zulassungsrelevanten Dosisregime (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg]) und Warfarin auf. In der Edoxaban-Niedrigdosis-Gruppe (30/15 mg) gab es einen *Lost-to-Follow-up*-Patienten.

Die Methodik und Durchführung der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 spiegelt die Anforderungen der "*Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation*" der EMA wieder [European Medicines Agency (EMA) 2014]:

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist die Kombination aus Schlaganfall oder einem systemischen embolischen Ereignis (*…The composite primary efficacy endpoint of time to first stroke (including ischaemic and undefined strokes) and SEEs from randomisation is therefore recommended."*)

- In klinischen Studien mit VKA muss der INR-Wert regelmäßig überwacht werden („*In controlled clinical trials with VKA, the INR has to be monitored as appropriate in the beginning of the study and at least every 4 weeks thereafter. Double-blinding can be implemented using sham INRs.*")

- Ereignisgesteuerte pivotale Studie mit Einhaltung methodischer Anforderungen (*„The pivotal studies should usually be event-driven studies with a goal of collecting a pre-specified number of primary efficacy end points. The analysis to show non-inferiority should include the primary endpoint events while taking study drug including a period of 3 days after study drug discontinuation (on-treatment analysis). Sensitivity analyses should include events occurring 1 week and 1 month after study drug discontinuation in order to investigate a possible early rebound increase in thromboembolism after treatment cessation. The analysis to show superiority should include all primary endpoint events occurring through end of study (from each patient's date of randomization to the estimated date of attainment of the study's target of primary endpoint events)."*)

Insgesamt bekräftigt und unterstützt das qualitativ hochwertige Studiendesign der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 die Validität der Ergebnisse und ihre hohe Ergebnissicherheit.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene

Neben den Sicherheitsparametern und adjudizierten Blutungsereignissen wurden zusätzlich Mortalitäts- und verschiedene Morbiditätsendpunkte sowie Kombinationen derer für das vorliegende Nutzendossier berücksichtigt. Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.2. Diese Endpunkte sind in klinischen Studien etabliert und die Patientenrelevanz wurde bereits seitens des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch und seitens des IQWiG in seinen Nutzenbewertungen zu Apixaban bestätigt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014] Zudem sind die Endpunkte in Einklang mit der „*Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation*“ der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. [European Medicines Agency (EMA) 2014]

Die Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sowie die adjudizierten Blutungsereignisse wurden in der CEC-Charta definiert und von einem unabhängigen Komitee (CEC) adjudiziert. Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsparameter wurden im eCRF erfasst und bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation dokumentiert. Zur Aussagekraft der Ergebnisse trägt ebenso bei, dass die Analysen in der konservativeren ITT-Population ausgewertet wurden und sich auch anhand dieser eine Vielzahl an positiven Effekten zeigen lassen. Zudem wurde aufgrund dessen auch die an sich schon sehr geringe Anzahl an *Drop-outs* (Edoxaban-Hochdosis: 11,5 %, Edoxaban-Niedrigdosis: 11,1 %, Warfarin: 12,5 %) in der Studie minimiert. Einer Verhinderung von Doppelzählungen von Blutungen in mehreren Endpunkten (*double-counting*) wurde durch entsprechende Aufbereitung der Daten Rechnung getragen. Zudem wurden bei kombinierten Endpunkten entsprechend der Vorgaben des G-BA/IQWiG die Einzelereignisse separat dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EQ-5D-3L“ als niedrig eingestuft. Die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D-3L beliefen sich auf lediglich 42,4 % - 54,8 %, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet wurde. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieser stark eingeschränkten und selektiven Datenbasis wurde in Übereinstimmung mit den methodischen Vorgaben des IQWiG auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Daher ist die **Validität der berücksichtigten Endpunkte** insgesamt als **hoch einzuschätzen**. Demzufolge ist die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte ebenfalls als hoch einzuschätzen.

Beleglage

Entsprechend der Methoden des IQWiG lässt sich auf Basis einer hochwertig durchgeführten Studie mit signifikanten Effekten ein **Hinweis** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Edoxaban bei erwachsenen Patienten mit einem dokumentiertem nicht valvulärem Vorhofflimmern zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien wurde eine randomisierte, ereignisgesteuerte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im *Double-Dummy*-Design herangezogen. Dabei konnte auf eine umfassende (14.071 Patienten) und hochwertige Datenbasis zurückgegriffen werden.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch eingestuft. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird aufgrund der hohen Ergebnissicherheit sowie dem Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ gewertet.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vorhofflimmern stellt die häufigste Form von Herzrhythmusstörungen dar und kann unabhängig von der Therapie zu einer dauerhaften Arrhythmie führen. [Israel 2004] Die

Symptome des VHF sind klinisch sehr heterogen. [Camm 2010, January 2014] So können Patienten insbesondere im frühen Verlauf der Erkrankung asymptomatisch sein (sogenanntes stummes VHF), andererseits kann sich die Erkrankung initial aber auch in Form eines Schlaganfalls oder einer TIA präsentieren. Die meisten Patienten berichten über Herzklopfen, Herzrasen, Druck auf der Brust, Luftnot, Leistungsschwäche und/oder Schwindel. Die langfristige Mortalität ist bei VHF um das Zweifache und das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um das Drei- bis Fünffache erhöht. [Kannel 2008, Stewart 2002]

Vorteile von Edoxaban gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Warfarin zeigten sich sowohl hinsichtlich der Mortalität, Morbidität als auch bei der Sicherheit. Die positiven Effekte von Edoxaban waren dabei nicht nur auf die Kombination einzelner Endpunkte limitiert sondern ergaben sich auch für Einzelendpunkte. Lediglich für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Warfarin.

Mortalität

Kardiovaskuläre Mortalität

Patienten mit VHF besitzen ein 4-fach erhöhtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. [Boggon 2012] Die kardiovaskuläre Mortalität stellt damit als Unterkategorie der Gesamtmortalität einen Endpunkt mit höchster Patientenrelevanz dar.

In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie zeigte sich für die Patienten in der Edoxaban-Gruppe hinsichtlich des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ gegenüber den Patienten in der Warfarin-Gruppe ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,86 (95 %-KI [0,77; 0,97], p = 0,01). Eine Behandlung mit Edoxaban senkte das Risiko, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, um knapp 1,2 % (ARR = -1,15 (95 %-KI [-2,05; -0,25]), p = 0,01). Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,78; 0,97]), p = 0,01) und des *Odds Ratios* (OR = 0,86 (95 %-KI [0,76; 0,97]), p = 0,01) bestätigt werden.

Gemäß der AM-NutzenV ergibt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Mortalität ein geringer Zusatznutzen.

Für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ liegt damit auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

Morbidität und kombinierte Endpunkte

Schlaganfall (hämorrhagisch)

Schlaganfälle sind die häufigste Ursache für eine anhaltende Invalidität im Erwachsenenalter und führen bei circa 40 % aller Schlaganfallpatienten zu einer langfristig einschränkenden Behinderung. Zwischen 15-20 % der Schlaganfälle sind hämorrhagischen Ursprungs und damit Folge einer Hirnblutung. [Sitzer M. 2003]

Hämorrhagische Schlaganfälle erfordern eine sofortige Behandlung in einem Krankenhaus und sind in Abhängigkeit des Schweregrades und des Ausmaßes der Einblutung mit schwerwiegenden und langanhaltenden Folgen sowohl für die Patienten als auch für ihr Umfeld verbunden. Mehr als ein Drittel aller Betroffenen verstirbt innerhalb eines Monats nach einem hämorrhagischen Schlaganfall, und Patienten, die einen hämorrhagischen Schlaganfall überlebt haben, zeigen ein dauerhaft erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zur generellen Bevölkerung. [Gonzalez-Perez 2013]

Innerhalb der Schlaganfälle ergab sich für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ mit einer *Hazard Ratio* von 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]) und einem p-Wert von p = 0,0005 ein statistisch signifikanter Vorteil der Edoxaban-Behandlung gegenüber einer Behandlung mit Warfarin. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Edoxaban konnte durch die dichotome Datenauswertung (RR = 0,54 (95 %-KI [0,39; 0,77]), p = 0,0004; OR = 0,54 (95 %-KI [0,38; 0,77]), p = 0,0004; ARR = -0,58 (95 %-KI [-0,91; -0,26]), p = 0,0004) gestützt werden.

Entsprechend der AM-NutzenV ergibt sich aus dieser deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (46 % geringeres Risiko unter Edoxaban gegenüber der Vergleichstherapie) ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Insgesamt leitet sich auf Ebene der Studienpopulation für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität

Wie bereits vorstehend beschrieben, stellen Schlaganfälle für die Patienten ein schwerwiegendes Ereignis dar. Darüber hinaus resultieren VHF-bedingte Schlaganfälle in einen schwereren Behinderungsgrad oder verlaufen eher tödlich als Schlaganfälle anderer Genese. [Miyasaka 2005, Seet 2011] Patienten mit nicht valvulärem VHF besitzen zudem im Vergleich zu Patienten ohne VHF ein 5-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall oder ein Schlaganfallrezidiv zu erleiden. [Kannel 2008] Auch das Risiko einer systemischen Embolie ist bei Patienten mit vorhandenem VHF erhöht. Wenn auch eher selten, kann die systemische Embolie schwerwiegende Komplikationen einschließlich eines ischämischen Schlaganfalls oder auch eines Nierenversagens verursachen. [Frost 2001] Die Gesamtmortalität weist bei Patienten mit VHF ein zweifach erhöhtes Risiko auf und besitzt per se als Prädiktor für Lebenserwartung eine hohe Patientenrelevanz. [Kannel 2008]

Somit umfasst der kombinierte Endpunkt „Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität“ für den Patienten in der Gesamtheit schwerwiegende Ereignisse. In der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie zeigte sich für die Patienten der Edoxaban Behandlungsgruppe gegenüber den Patienten der Warfarin Behandlungsgruppe hinsichtlich des kombinierten Endpunkts ein statistisch signifikanter Vorteil (HR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,98], p = 0,02). Dieser Behandlungsunterschied konnte durch die drei zusätzlichen Effektmaße (RR = 0,91 (95 %-KI [0,84; 0,98]), p = 0,02; OR = 0,89 (95 %-KI [0,81; 0,98]), p = 0,02; ARR = -1,38 (95 %-KI [-2,53; -0,22]), p = 0,02) bestätigt werden. Bei den zugrundeliegenden Einzelereignissen zeigte

sich ein numerischer Trend zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin. Eine Signifikanz wurde bei den hämorrhagischen Schlaganfällen erreicht (siehe oben).

Gemäß der AM-NutzenV ergibt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen.

Daraus leitet sich für den Endpunkt „Schlaganfall, SEE oder Gesamtmortalität“ auf Studienpopulationsebene ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ab.

Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität

Die Relevanz der Einzelbestandteile des kombinierten Endpunkts ist in den vorherigen Endpunkten bereits näher beschrieben.

Die Edoxaban-Behandlung zeigte im Vergleich zu Warfarin für den Endpunkt „Schlaganfall, SEE oder kardiovaskuläre Mortalität“ einen signifikanten Vorteil (HR = 0,87 (95 %-KI [0,79; 0,96]), p = 0,005; RR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,96]), p = 0,006; OR = 0,86 (95 %-KI [0,78; 0,96]), p = 0,006; ARR = -1,46 (95 %-KI [-2,50; -0,43]), p = 0,006).

Unter Zugrundelegung der AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) umfassen nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche systemische Embolien sowie Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses oder einer Blutung. Neben den weiteren Bestandteilen des Endpunkts, für welche VHF-Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, erhöht das Vorhofflimmern nicht nur das Risiko, sondern in bis zu 20 % der Fälle auch die Schwere eines Myokardinfarktes. Das gleichzeitige Vorliegen eines Vorhofflimmerns und eines Myokardinfarktes wird mit einer längeren Hospitalisierung, einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitmortalität sowie einer erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen in Verbindung gebracht. [Lehto 2005, Soliman 2015] Nicht tödliche Myokardinfarkte schränken die Lebensqualität insbesondere in den Dimensionen Schmerz/körperliche Beschwerden, alltägliche Tätigkeiten und Angst/Niedergeschlagenheit signifikant ein. [Schweikert 2009] Eine tödliche Blutung stellt als Unterkategorie der Gesamtmortalität per se ein Ereignis von höchster Patientenrelevanz dar.

All diese Ereignisse können damit der Endpunktkategorie „schwerwiegend“ zugeordnet werden.

Für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ konnte für Patienten unter Behandlung mit Edoxaban ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Das *Hazard Ratio* betrug 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,97], p = 0,01). Ein klinisch bedeutsamer Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch bei der Berechnung des Relativen Risikos (RR = 0,89 (95 %-KI [0,82; 0,98]), p = 0,01), des *Odds Ratios* (OR = 0,88 (95 %-KI [0,80; 0,97]), p = 0,01) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR = -1,41 (95 –KI [-2,50; -0,31]), p = 0,01).

Entsprechend der AM-NutzenV ergibt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen.

Für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ leitet sich auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ab.

Adjudizierte Blutungsereignisse

Größere Blutung

Größere Blutungen implizieren bereits anhand ihrer Definition (tödliche Blutung, Reduktion des Hämoglobinwertes von mindestens 20 g pro Liter, Transfusion von mindestens zwei Blutkonserven oder eine symptomatische Blutung in einer kritischen Region oder Organ) eine Patientenrelevanz.

Bei der Untersuchung des Endpunkts „Größere Blutung“ ergab sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten mit einer Warfarin-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,80 (95 %-KI [0,72; 0,90]) mit einem p-Wert von p = 0,0001. Im Rahmen der dichotomen Datenauswertung konnte dieser Behandlungsunterschied bestätigt werden (RR = 0,81 (95 %-KI [0,73; 0,90]), p = 0,0001; OR = 0,79 (95 %-KI [0,71; 0,89]), p = 0,0001; ARR = -1,83 (95 %-KI [-2,76; -0,89]), p = 0,0001).

Gemäß AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt „Größere Blutung“ ergibt sich damit auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Intrakranielle größere Blutung

Intrakranielle Blutungen stellen die schwerste und häufigste tödliche Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie dar. [Hart 1995]

Die Überlegenheit der Therapie mit Edoxaban gegenüber Warfarin konnte auch für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ gezeigt werden. Die Patienten unter einer Behandlung mit Edoxaban hatten im Vergleich zur Warfarin-Gruppe ein um 48 % geringeres

Risiko, eine intrakranielle Blutung zu erleiden (HR = 0,52 (95 %-KI [0,41; 0,68]), p < 0,0001). Diese Überlegenheit wurde durch das Relative Risiko (RR = 0,53 (95 %-KI [0,41; 0,69]), p < 0,0001), das *Odds Ratio* (OR = 0,52 (95 % -KI [0,40; 0,68]), p < 0,0001) sowie die Absolute Risikoreduktion (ARR = -1,11 (95 %-KI [-1,55; -0,67]), p < 0,0001) gestützt.

Entsprechend der AM-NutzenV resultiert aus dieser deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (48 % geringeres Risiko unter Edoxaban gegenüber der Vergleichstherapie) ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Für den Endpunkt „Intrakranielle Blutung“ leitet sich auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)

Die extrakranielle Blutung stellt als größere Blutung ein schwerwiegendes Ereignis dar. Per definitionem verläuft sie tödlich und/oder tritt in einem gefährdeten Organ wie Auge, Gelenk o. ä. auf und/oder geht mit einem bedrohlichen Hämoglobin-Abfall einher und/oder zieht Transfusionen nach sich. [Schulman 2005] In drei Prozent der Fälle führt sie zum Tod oder einer dauerhaften Behinderung des Patienten. [Guo 2012]

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch hier auf Basis des *Hazard Ratios* (HR = 0,88 (95 %-KI [0,778; 0,999]), p = 0,0486). Das Ergebnis konnte jedoch durch die dichotome Datenauswertung nicht gestützt werden. Die Effektmaße RR, OR und ARR (RR = 0,89 (95 %-KI [0,786; 1,001]), p = 0,0514; OR = 0,88 (95 %-KI [0,772; 1,001]), p = 0,0514; ARR = -0,84 (95 %-KI [-1,69; 0,01]), p = 0,0514) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf **keinen Zusatznutzen oder -schaden** ableiten. Jedoch unterstützt das signifikante Ergebnis der *Time-to-Event*-Analyse sowie der numerische Trend der dichotomen Datenauswertungen den positiven Effekt von Edoxaban.

Größere nicht gastrointestinale Blutung

Eine Übersichtsarbeit von Holster et al. zeigt, dass Patienten unter Behandlung mit NOAK ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen aufweisen. Gastrointestinale Blutungen sind Teil des Endpunkts „Größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen“, welche die Hauptursache für Hospitalisierung sind und bei bis zu 9 % der Patienten tödlich enden. [Holster 2013, Lanas 2009] Größere gastrointestinale Blutungen können daher als schwerwiegendes Ereignis klassifiziert werden. Per definitionem trifft dies auch auf die größere nicht gastrointestinale Blutung zu. [Schulman 2005]

Aufgrund der Bedeutung gastrointestinaler Blutungen unter NOAK-Therapie wurde im vorliegenden Dossier eine Differenzierung nach gastrointestinalen und nicht gastrointestinalen Blutungen vorgenommen.

Während hinsichtlich der größeren gastrointestinalen Blutungen trotz erhöhtem Risiko keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden konnten, erwies sich Edoxaban für die größere nicht gastrointestinale Blutung mit einem *Hazard Ratio* von 0,62 (95 %-KI [0,54; 0,72], $p < 0,0001$) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch auf Basis der dichotomen Datenauswertung wider (RR = 0,63 (95 %-KI [0,55; 0,73]), $p < 0,0001$; OR = 0,62 (95 %-KI [0,53; 0,72]), $p < 0,0001$; ARR = -2,31 (95 %-KI [-3,04; -1,58]), $p < 0,0001$).

Nach AM-NutzenV ergibt sich aus einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die weitgehende Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ bei keinen Auffälligkeiten der größeren gastrointestinalen Blutungen auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Klinisch relevante nicht größere Blutungen erfordern per definitionem eine medizinische Versorgung, führen zu einer Verlängerung einer Hospitalisierung oder erfordern eine Unterbrechung der Behandlung. Sie können daher als schwerwiegende Ereignisse eingeordnet werden. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung grenzt sich hinsichtlich ihrer Bedeutung von der kleineren Blutung ab, welche die Kriterien für eine größere Blutung und eine klinisch relevante nicht größere Blutung nicht erfüllt und auch keine direkte medizinische Versorgung benötigt.

Darüber hinaus zeigte eine Auswertung von Magnuson et al. anhand der Daten zum EQ-5D innerhalb der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, dass eine Vermeidung von klinisch relevanten nicht größeren Blutungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. [Magnuson 2014] Dieses Ergebnis untermauert die Relevanz des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ für die betroffenen Patienten sowie die Einordnung in die Endpunktkategorie schwerwiegend.

Abweichend zum Vorgehen im Rahmen der Nutzenbewertung von Apixaban [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013], in der eine Einordnung als nicht schwerwiegende Ereignisse erfolgte, klassifiziert der pharmazeutische Unternehmer die klinisch relevante nicht größere Blutung daher als schwerwiegendes Ereignis.

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ zeigte sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung mit einem *Hazard Ratio* von 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]) und einem p-Wert von $p = 0,0002$ ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den Patienten unter einer Warfarin-Behandlung. Dieses Ergebnis wurde anhand der dichotomen Auswertung bestätigt

(RR = 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,95]), p = 0,0004; OR = 0,86 (95 %-KI [0,79; 0,94]), p = 0,0004; ARR = -2,44 (95 %-KI [-3,78; -1,10]), p = 0,0004).

Gemäß AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ liegt damit auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** vor.

Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

Entsprechend der Differenzierung der größeren Blutungen in gastrointestinale und nicht gastrointestinale Blutungen wurde der Einfluss des höheren Risikos für gastrointestinale Blutungen unter NOAK auch bei den klinisch relevanten nicht größeren Blutungen untersucht.

Hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ profitierten die Patienten von einer Edoxaban-Therapie gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe (HR = 0,75 (95 %-KI [0,70; 0,82]), p < 0,0001; RR = 0,78 (95 %-KI [0,73; 0,84]), p < 0,0001; OR = 0,74 (95 %-KI [0,68; 0,81]), p < 0,0001; ARR = -4,32 (95 %-KI [-5,58; -3,07]), p < 0,0001).

Gemäß AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ liegt auf Studienpopulationsebene ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung

Das in der Literatur bekannte Risiko für gastrointestinale Blutungen unter den NOAK zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“. [Holster 2013]

Die Patienten der Edoxaban-Gruppe wiesen für dieses Ereignis ein signifikant höheres Risiko als die Patienten der Warfarin-Gruppe auf (HR = 1,53 (95 %-KI [1,30; 1,80]), p < 0,0001; RR = 1,52 (95 %-KI [1,29; 1,78]), p < 0,0001; OR = 1,55 (95 %-KI [1,31; 1,82]), p < 0,0001; ARR = 1,78 (95 %-KI [1,11; 2,46], p < 0,0001).

In Analogie zur Operationalisierung eines Zusatznutzens in der AM-NutzenV leitet sich für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** ab.

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Der Vorteil von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf die Blutungsereignisse zeigt sich auch bei der Kombination der größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen (HR = 0,85 (95 %-KI [0,80; 0,91]), p < 0,0001). Unter der Behandlung mit Edoxaban ist das Risiko für eine größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung um 3,5 % (ARR = -3,52 (95 %-KI [-4,98; -2,07]), p < 0,0001) gesenkt. Dieses Ergebnis konnte anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,83; 0,93]), p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (OR = 0,83 (95 %-KI [0,77; 0,90]), p < 0,0001) bestätigt werden.

Unter Zugrundelegung der AM-NutzenV lässt sich für eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der Therapie für die behandelnden Patienten als beeinträchtigend und therapielimitierend empfunden. Besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind sehr belastend für die Patienten und können die Therapietreue und Compliance der Patienten beeinflussen. Mit der einhergehenden geringeren Adhärenz steigt zudem das Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie.

Eine Behandlung mit Edoxaban senkte das Risiko um circa 2 % (ARR = -1,98 (95 %-KI [-3,62; -0,34]), p = 0,02) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte anhand des Relativen Risikos (RR = 0,96 (95 %-KI [0,92; 0,99]), p = 0,02) und des *Odds Ratios* (OR = 0,92 (95 %-KI [0,86; 0,99]), p = 0,02) bestätigt werden.

Entsprechend der AM-NutzenV lässt sich aufgrund der bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ein geringer Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Net Clinical Outcome

Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Im Rahmen der Betrachtung einer Nutzen-Schaden-Abwägung zeigte sich Edoxaban als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Das *Hazard Ratio* betrug 0,89 (95 %-KI [0,83; 0,96]) mit einem p-Wert von p = 0,003. Dieses Ergebnis wurde durch die dichotome

Datenauswertung gestützt (RR = 0,91 (95 %-KI [0,85; 0,97]), p = 0,003; OR = 0,88 (95 %-KI [0,81; 0,96]), p = 0,003; ARR = -1,97 (95 %-KI [-3,29; -0,66]), p = 0,003).

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich daraus eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, welche einem geringen Zusatznutzen entspricht.

Für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ zeigt sich auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Für die weiteren im Dossier analysierten Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine synoptische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens der jeweiligen Endpunkte erfolgt in Tabelle 4-289.

Subgruppenebene

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „Körpergewicht“, „*HAS-BLED*-Score“ und „$CHADS_2$-Score“ eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Hinsichtlich des Merkmals „Kreatinin-Clearance“ weisen exploratorische Analysen darauf hin, dass Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 130 ml/min („glomeruläre Hyperfiltration“) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl 80–130 ml/min) unter einer Behandlung mit Edoxaban einerseits vergleichbar niedrige Ereignisraten aufweisen, andererseits die Warfarin-Therapie bei etlichen Wirksamkeitsendpunkten Vorteile gegenüber Edoxaban aufweist, nicht jedoch bei den Sicherheitsendpunkten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Betrachtet man die gepoolten Patientencharakteristika, fällt auf, dass diese kleine Patientengruppe (weniger als 7 % der Studienpopulation) im Vergleich zu anderen Subgruppenkategorien ein spezifisches Profil aufweist. Der durchschnittliche BMI dieser Patienten beträgt 38,1 kg/m^2, 66,6 % leiden unter einer chronischen Herzinsuffizienz, 96,8 % sind Hypertoniker und 52,8 % haben einen manifesten Diabetes mellitus. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Mit lediglich 35,8 % hat zudem die Minderheit der Patienten keine vorangegangene VKA-Therapie erhalten, ist also VKA-naiv. Vorherige Erfahrungen mit einer Warfarintherapie und einer daraus resultierenden guten INR-Einstellung können ein Faktor für die positiven Therapieergebnisse in der Warfarin-Gruppe sein. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015a]

Ferner kann die fehlende weitere Reduktion der Ereignisraten unter einer Edoxaban-Therapie auch partiell pharmakologisch begründet sein. Edoxaban wird zu 35 % (der eingenommenen Dosis) renal eliminiert und hat ein hohes Verteilungsvolumen von 107 l. Liegt nun, wie in der Patientengruppe mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 130 ml/min, eine Kombination

von glomerulärer Hyperfiltration - begründet durch Diabetes mellitus und Prädiabetes - und malignem Übergewicht vor, führt dies zu niedrigen Edoxaban-Plasmakonzentrationen bzw. Anti-Faktor-Xa-Aktivität, was sich anhand der pharmakokinetischen Analysen in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 bestätigen läßt. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015b, Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015c]

Diese Faktoren begründen möglicherweise das Ungleichgewicht der Ergebnisse zwischen Edoxaban und der Vergleichstherapie mit Warfarin in dieser Subpopulation. Diese explorative Analyse hat jedoch keinen konfirmatorischen Charakter und ist aufgrund der sehr niedrigen Ereignisraten im einstelligen Bereich lediglich hypothesengenerierend.

Fazit

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

Tabelle 4-289: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	773 (4,0)	7.036	839 (4,4)	0,92 [0,83; 1,01]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	773 (11,0)	7.036	839 (11,9)	0,92 [0,84; 1,01] 0,91 [0,82; 1,01] -0,94 [-1,99; 0,12]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	530 (2,7)	7.036	611 (3,2)	0,86 [0,77; 0,97]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	530 (7,5)	7.036	611 (8,7)	0,87 [0,78; 0,97] 0,86 [0,76; 0,97] -1,15 [-2,05; -0,25]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a,b]		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität und kombinierte Endpunkte						
Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	281 (1,5)	7.036	317 (1,7)	0,88 [0,75; 1,03]	p = 0,11	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	281 (4,0)	7.036	317 (4,5)	0,89 [0,76; 1,04] 0,88 [0,75; 1,04] -0,51 [-1,18; 0,16]	p = 0,13 p = 0,13 p = 0,13	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schlaganfall (ischämisch)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	236 (1,3)	7.036	235 (1,3)	1,00 [0,83; 1,19]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	236 (3,4)	7.036	235 (3,3)	1,00 [0,84; 1,20] 1,00 [0,84; 1,21] 0,01 [-0,58; 1,21]	p = 0,96 p = 0,96 p = 0,96	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a,b]		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Schlaganfall (hämorrhagisch)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	49 (0,3)	7.036	90 (0,5)	0,54 [0,38; 0,77]	p = 0,0005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	49 (0,7)	7.036	90 (1,3)	0,54 [0,39; 0,77] 0,54 [0,38; 0,77] -0,58 [-0,91; -0,26]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schlaganfall (zur Behinderung führend)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	54 (0,3)	7.036	57 (0,3)	0,94 [0,65; 1,36]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	54 (0,8)	7.036	57 (0,8)	0,95 [0,65; 1,37] 0,95 [0,65; 1,38] -0,04 [-0,34; 0,25]	p = 0,78 p = 0,78 p = 0,78	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	15 (0,1)	7.036	23 (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]	p = 0,19	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	15 (0,2)	7.036	23 (0,3)	0,65 [0,34; 1,25] 0,65 [0,34; 1,25] -0,11 [-0,29; 0,06]	p = 0,19 p = 0,19 p = 0,19	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Myokardinfarkt						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	133 (0,7)	7.036	141 (0,8)	0,94 [0,74; 1,19]	p = 0,60	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	133 (1,9)	7.036	141 (2,0)	0,94 [0,75; 1,19] 0,94 [0,74; 1,20] -0,11 [-0,57; 0,34]	p = 0,63 p = 0,63 p = 0,63	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a,b]		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
TIA						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	106 (0,6)	7.036	95 (0,5)	1,11 [0,84; 1,47]	p = 0,45	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	106 (1,5)	7.036	95 (1,4)	1,12 [0,85; 1,47] 1,12 [0,85; 1,48] 0,16 [-0,24; 0,55]	p = 0,43 p = 0,43 p = 0,43	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	296 (1,6)	7.036	337 (1,8)	0,87 [0,74; 1,02]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	296 (4,2)	7.036	337 (4,8)	0,88 [0,75; 1,02] 0,87 [0,74; 1,02] -0,58 [-1,27; 0,10]	p = 0,10 p = 0,10 p = 0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis – Auswertung in der mITT-Population[c]						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	292 (1,6)	7.012	336 (1,8)	0,86 [0,74; 1,01]	p = 0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	292 (4,2)	7.012	336 (4,8)	0,87 [0,75; 1,01] 0,86 [0,74; 1,01] -0,63 [-1,31; 0,06]	p = 0,07 p = 0,07 p = 0,07	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	949 (5,0)	7.036	1.046 (5,6)	0,90 [0,82; 0,98]	p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	949 (13,5)	7.036	1.046 (14,9)	0,91 [0,84; 0,98] 0,89 [0,81; 0,98] -1,38 [-2,53; -0,22]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	728 (3,9)	7.036	831 (4,4)	0,87 [0,79; 0,96]	p = 0,005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	728 (10,4)	7.036	831 (11,8)	0,88 [0,80; 0,96] 0,86 [0,78; 0,96] -1,46 [-2,50; -0,43]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	827 (4,4)	7.036	926 (5,0)	0,88 [0,81; 0,97]	p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	827 (11,8)	7.036	926 (13,2)	0,89 [0,82; 0,98] 0,88 [0,80; 0,97] -1,41 [-2,50; -0,31]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit						
Größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	546 (3,0)	7.012	674 (3,7)	0,80 [0,72; 0,90] *0,80 [0,716; 0,898]*	p = 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	546 (7,8)	7.012	674 (9,6)	0,81 [0,73; 0,90] *0,81 [0,727; 0,902]* 0,79 [0,71; 0,89] -1,83 [-2,76; -0,89]	p = 0,0001 p = 0,0001 p = 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Intrakranielle größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	88 (0,5)	7.012	166 (0,9)	0,52 [0,41; 0,68]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	88 (1,3)	7.012	166 (2,4)	0,53 [0,41; 0,69] 0,52 [0,40; 0,68] -1,11 [-1,55; -0,67]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	464 (2,5)	7.012	523 (2,9)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,778; 0,999]*	p = 0,05 *p = 0,0486*	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	464 (6,6)	7.012	523 (7,5)	0,89 [0,79; 1,00] *0,89 [0,786; 1,001]* 0,88 [0,77; 1,00] *0,88 [0,772; 1,001]* -0,84 [-1,69; 0,01]	p = 0,05 *p = 0,0514* p = 0,05 *p = 0,0514* p = 0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	279 (1,5)	7.012	441 (2,4)	0,62 [0,54; 0,72]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	279 (4,0)	7.012	441 (6,3)	0,63 [0,55; 0,73] 0,62 [0,53; 0,72] -2,31 [-3,04;-1,58]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	286 (1,5)	7.012	246 (1,3)	1,16 [0,98; 1,38]	p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	286 (4,1)	7.012	246 (3,5)	1,16 [0,98; 1,37] 1,17 [0,98; 1,39] 0,57 [-0,06; 1,20]	p = 0,08 p = 0,08 p = 0,08	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.355 (8,1)	7.012	1.526 (9,3)	0,87 [0,81; 0,94]	p = 0,0002	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.355 (19,3)	7.012	1.526 (21,8)	0,89 [0,83; 0,95] 0,86 [0,79; 0,94] -2,44 [-3,78; -1,10]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.076 (6,2)	7.012	1.379 (8,3)	0,75 [0,70; 0,82]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.076 (15,4)	7.012	1.379 (19,7)	0,78 [0,73; 0,84] 0,74 [0,68; 0,81] -4,32 [-5,58; -3,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	367 (2,0)	7.012	242 (1,3)	1,53 [1,30; 1,80] *Kehrwert:* *0,65 [0,56; 0,77]*	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen geringeren Nutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	367 (5,2)	7.012	242 (3,5)	1,52 [1,29; 1,78] *Kehrwert:* *0,66 [0,56; 0,78]* 1,55 [1,31; 1,82] 1,78 [1,11; 2,46]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf einen geringeren Nutzen Ausmaß: beträchtlich

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.722 (10,6)	7.012	1.969 (12,4)	0,85 [0,80; 0,91]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	1.722 (24,6)	7.012	1.969 (28,1)	0,87 [0,83; 0,93] 0,83 [0,77; 0,90] *0,83 [0,773; 0,899]* -3,52 [-4,98; -2,07]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	6.092 (86,9)	7.012	6.065 (86.5)	1,00 [0,99; 1,02] 1,03 [0,94; 1,14] 0,39 [-0,74; 1,51]	p = 0,50 p = 0,50 p = 0,50	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	2.979 (42,5)	7.012	3.118 (44,5)	0,96 [0,92; 0,99] 0,92 [0,86; 0,99] -1,98 [-3,62; -0,34]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	784 (11,2)	7.012	768 (11,0)	1,02 [0,93; 1,12] 1,02 [0,92; 1,14] 0,23 [-0,81; 1,27]	p = 0,67 p = 0,67 p = 0,67	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin[a,b]**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.012	417 (6,0)	7.012	420 (6,0)	0,99 [0,87; 1,13] 0,99 [0,86; 1,14] -0,04 [-0,83; 0,74]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin[a,b]		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Net Clinical Outcome						
Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität						
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	1.323 (7,3)	7.036	1.462 (8,1)	0,89 [0,83; 0,96]	p = 0,003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
7.035	1.323 (18,8)	7.036	1.462 (20,8)	0,91 [0,85; 0,97] 0,88 [0,81; 0,96] -1,97 [-3,29; -0,66]	p = 0,003 p = 0,003 p = 0,003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

a: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis wurde zur Ableitung des Zusatznutzens in kursiv dargestellt.
b: Im vorliegenden Dossier wurde zur Ableitung des Ausmaßes eines geringeren Nutzens eine umgedrehte Effektrichtung herangezogen, um eine sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen
c: Die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ wurde ergänzend anhand der im Studienbericht primär geplanten Analyse in der mITT-Population dargestellt.
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung, OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-290: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht verwendet.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Studienbericht

Daiichi Sankyo Pharma Development A Phase 3, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Multi-center, Multi-national Study for Evaluation of Efficacy and Safety of DU-176b (Edoxaban) Versus Warfarin in Subjects with Atrial Fibrillation, Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48). Version 2.0, 15.11.2013. 2013. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2013]

Registereinträge

Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT00781391. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of Edoxaban (DU-176b) Versus Warfarin In Subjects With Atrial Fibrillation - Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE - AF TIMI - 48) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781391 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008. [Daiichi Sankyo Inc. 2008b]

DAIICHI SANKYO Co., Ltd., DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090775. A Phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b versus warfarin in subjects with atrial fibrillation - Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) [online]. Stand: 18.08.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090775 [Zugriff: 23.03.2015]. 2014. [DAIICHI SANKYO Co. 2014]

Daiichi Sankyo Pharma Development. PharmNet.Bund: 2008-004522-16. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL STUDY FOR EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF DU-176B VERSUS WARFARIN IN SUBJECTS WITH ATRIAL FIBRILLATION - Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF) [online]. Stand: NN. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff: 23.03.2015]. 2008. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2008]

Daiichi Sankyo Pharma Development. EU Clinical Trials Register: 2008-004522-16. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of Du-176b Versus Warfarin in Subjects with Atrial Fibril [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004522-16 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2009]

Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00781391. Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation [online]. Stand: 09.09.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781391 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008. [Daiichi Sankyo Inc. 2008a]

Publikationen

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

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

Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Rost, N. S., Silverman, S., Wiviott, S. D. et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48. Stroke 2014; 45(8): 2372-2378. [Giugliano 2014]

Gupta, D. K., Shah, A. M., Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Antman, E. M. et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur. Heart J. 2014; 35(22): 1457-1465. [Gupta 2014]

Kaba, R. A., Ahmed, O., Cannie, D. ENGAGE AF: Effective anticoagulation with factor Xa in next generation treatment of atrial fibrillation. Glob. Cardiol. Sci. Prac. 2013(4). [Kaba 2013]

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. [Mega 2015]

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Mercuri, M., Curt, V. et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: The ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64(6): 576-584. [Ruff 2014]

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Morrow, D. A., Murphy, S. A. et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: An analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. The Lancet 2015. [Ruff 2015]

O'Donoghue, M. L., Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Murphy, S. A., Grip, L. T. et al. Edoxaban vs. warfarin in vitamin K antagonist experienced and naive patients with atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2015. [O'Donoghue 2015]

Douketis, J., Weitz, J., Murphy, S., Deenadayalu, N., Crompton, A. E. et al. Perioperative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking edoxaban or warfarin: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 65(10): A2092. [Douketis 2015]

Steffel, J., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Murphy, S. A., Atar, D. et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur. Heart J. 2015. [Steffel 2015]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Beyer-Westendorf, J., Gelbricht, V., Forster, K., Ebertz, F., Rollig, D. et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care - results from the Dresden NOAC registry. Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; 78(4): 908-917.

2. Boggon, R., Lip, G. Y., Gallagher, A. M., van Staa, T. P. Resource utilization and outcomes in patients with atrial fibrillation: a case control study. Appl. Health Econ. Health Policy 2012; 10(4): 249-259.

3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Vom 28. Dezember 2010 [online]. Stand: 31.12.2010. URL: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2322.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27]__1433334983496 [Zugriff: 03.06.2015]. 2010.

4. Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Gößwald, A. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl. 2013; 56: 656-660.

5. Cachat, F., Combescure, C., Cauderay, M., Girardin, E., Chehade, H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 10(3): 382-389.

6. 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.

7. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution

of the European Heart Rhythm Association (inklusive Corrigendum). Eur. Heart J. 2012; 33(21): 2719-2747.

8. Cockcroft, D. W., Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16(1): 31-41.

9. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2009; 361(12): 1139-1151.

10. DAIICHI SANKYO Co., Ltd., DAIICHI SANKYO PHARMA DEVELOPMENT. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090775. A Phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-center, multi-national study for evaluation of efficacy and safety of DU-176b versus warfarin in subjects with atrial fibrillation - Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) [online]. Stand: 18.08.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090775 [Zugriff: 23.03.2015]. 2014.

11. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Baseline Characteristics by CrCl. ENGAGE AF-TIMI 48. 2015a.

12. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Stroke/SEE and Exposure by CrCl/Edoxaban C_{av} by body weight ENGAGE AF-TIMI 48. 2015b.

13. 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]. 2015c.

14. Daiichi Sankyo Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00781391. Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) [online]. Stand: 12.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781391 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008a.

15. Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT00781391. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of Edoxaban (DU-176b) Versus Warfarin In Subjects With Atrial Fibrillation - Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE - AF TIMI - 48) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781391 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008b.

16. Daiichi Sankyo Pharma Development. PharmNet.Bund: 2008-004522-16. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL STUDY FOR EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF DU-176B VERSUS WARFARIN IN SUBJECTS WITH ATRIAL FIBRILLATION - Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF) [online]. Stand: NN. URL: http://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 23.03.2015]. 2008.

17. Daiichi Sankyo Pharma Development. EU Clinical Trials Register: 2008-004522-16. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of Du-176b Versus Warfarin in Subjects with Atrial Fibril [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004522-16 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.

18. Daiichi Sankyo Pharma Development A Phase 3, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Multi-center, Multi-national Study for Evaluation of Efficacy and Safety of DU-176b (Edoxaban) Versus Warfarin in Subjects with Atrial Fibrillation, Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48). Version 2.0, 15.11.2013. 2013.

19. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). DEGAM-Leitlinie Nr. 8: Schlaganfall (AWMF-Register-Nr. 053-011) [online]. Stand: 16.02.2012. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2012-10.pdf [Zugriff: 15.05.2015]. 2012.

20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DKG). ESC POCKET GUIDELINES. Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern (Version 2010) [online]. Stand: 2010. URL: http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf [Zugriff: 15.05.2015]. 2010.

21. Di Pasquale, G., Riva, L. Edoxaban nella fibrillazione atriale: lo studio ENGAGE AF-TIMI 48. G. Ital. Cardiol. 2014; 15(Suppl 1 AL N12): 22S-26S.

22. Douketis, J., Weitz, J., Murphy, S., Deenadayalu, N., Crompton, A. E. et al. Perioperative adverse outcomes in patients with atrial fibrillation taking edoxaban or warfarin: Analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 65(10S): A2092.

23. European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 09.1993. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff: 15.06.2015]. 1994.

24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation. [online]. Stand: 26.06.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500169918.pdf [Zugriff: 17.11.2014]. 2014.

25. Frost, L., Engholm, G., Johnsen, S., Moller, H., Henneberg, E. W. et al. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. Arch. Intern. Med. 2001; 161(2): 272-276.

26. Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001; 285(22): 2864-2870.

27. 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. 2014a.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-034. Edoxaban zur Verhinderung von Schlaganfällen und systematischen Embolien vom 11.07.2014. 2014b.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 16.04.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff: 15.06.2015]. 2015.

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

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

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

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

34. Guo, Y., Lip, G. Y., Apostolakis, S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122(5): 235-242.

35. Gupta, D. K., Shah, A. M., Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Antman, E. M. et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur. Heart J. 2014; 35(22): 1457-1465.

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. Holster, I. L., Valkhoff, V. E., Kuipers, E. J., Tjwa, E. T. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145(1): 105-112 e15.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 68 Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Abschlussbericht, Auftrag A05-20C. Version 1.0 [online]. Stand: 09.11.2009. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf [Zugriff: 18.12.2014]. 2009.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 157 Apixaban (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag A12-20 Version 1.0 Stand: 27.03.2013 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-214/2013-03-27_A12-20_Apixaban-neues-AWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff: 10.11.2014]. 2013.

40. 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.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 [online]. Stand: 22.04.2015. URL:

https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff: 23.04.2015]. 2015.

42. Israel, C. W., Gronefeld, G., Ehrlich, J. R., Li, Y. G., Hohnloser, S. H. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43(1): 47-52.

43. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64(21): e1-e76.

44. Kaba, R. A., Ahmed, O., Cannie, D. ENGAGE AF: Effective anticoagulation with factor Xa in next generation treatment of atrial fibrillation. Glob. Cardiol. Sci. Pract. 2013(4).

45. Kannel, W. B., Benjamin, E. J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med. Clin. North Am. 2008; 92(1): 17-40.

46. Lanas, A., Garcia-Rodriguez, L. A., Polo-Tomas, M., Ponce, M., Alonso-Abreu, I. et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104(7): 1633-1641.

47. Lehto, M., Snapinn, S., Dickstein, K., Swedberg, K., Nieminen, M. S. et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. Eur. Heart J. 2005; 26(4): 350-356.

48. 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.

49. 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.

50. Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Seward, J. B. et al. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study. Stroke 2005; 36(11): 2362-2366.

51. O'Donoghue, M. L., Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Murphy, S. A., Grip, L. T. et al. Edoxaban vs. warfarin in vitamin K antagonist experienced and naive patients with atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2015.

52. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011; 365(10): 883-891.

53. Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138(5): 1093-100.

54. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Mercuri, M., Curt, V. et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64(6): 576-84.

55. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Morrow, D. A., Murphy, S. A. et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: An analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. The Lancet 2015.

56. Schnabel, R. B., Wilde, S., Wild, P. S., Munzel, T., Blankenberg, S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. Dtsch. Arztebl. Int. 2012; 109(16): 293-299.

57. Schulman, S., Kearon, C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J. Thromb. Haemost. 2005; 3(4): 692-694.

58. Schweikert, B., Hunger, M., Meisinger, C., Konig, H. H., Gapp, O. et al. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. Eur. Heart J. 2009; 30(4): 436-443.

59. Seet, R. C., Zhang, Y., Wijdicks, E. F., Rabinstein, A. A. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. Arch. Neurol. 2011; 68(11): 1454-1458.

60. Sitzer M., Neumann-Haefelin T., Berkefeld J, Steinmetz H. Der Schlaganfall - eine Herausforderung für die klinische Forschung. Forschung Frankfurt 2003(3-4): 19-26.

61. Soliman, E. Z., Lopez, F., O'Neal, W. T., Chen, L. Y., Bengtson, L. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment Elevation versus Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2015.

62. Steffel, J., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Murphy, S. A., Atar, D. et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur. Heart J. 2015.

63. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., McMurray, J. J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am. J. Med. 2002; 113(5): 359-364.

64. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [online]. Stand: 05.1998. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072127.pdf [Zugriff: 15.05.2015]. 1998.

65. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and Answers [online]. Stand: 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf [Zugriff: 15.06.2015]. 2012.

66. Wilke, T., Groth, A., Mueller, S., Pfannkuche, M., Verheyen, F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europace 2013; 15(4): 486-493.

67. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J. Med. Libr. Assoc. 2006; 94(1): 41-47.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche am 16.06.2015

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	16.06.2015
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche in „All Text“
Suchstrategie	edoxaban OR lixiana OR DU-176b OR DU176b OR “DU 176b”

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	edoxaban	64
2	lixiana	1
3	savaysa	0
4	DU-176b	11
5	DU176b	0
6	"DU 176b"	11
7	OR/1-6	72

Suche am 25.03.2015

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	25.03.2015
Zeitsegment	Embase®: Keine zeitliche Begrenzung Embase Alert®: Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Wong 2006] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an Embase® und Embase Alert® entsprechend der Syntax für die Suchoberfläche ProQuest® Dialog® DataStar®
Suchstrategie	(edoxaban OR lixiana OR DU-176b OR DU176b OR "DU 176b") AND (random* OR placebo* OR double-blind*)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	edoxaban	1.025
2	lixiana	37
3	savaysa	6
4	DU-176b	192
5	DU176b	4
6	"DU 176b"	192
7	OR/1-6	1.126
8	random*	1.201.610
9	placebo*	368.953
10	double-blind*	210.434
11	OR/8-10	1.409.200
12	7 AND 11	524

Update vom 05.06.2015

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	05.06.2015
Zeitsegment	Embase®: 25.03.2015-05.06.2015 Embase Alert®: 25.03.2015-05.06.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Wong 2006] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an Embase® und Embase Alert® entsprechend der Syntax für die Suchoberfläche ProQuest® Dialog® DataStar®
Suchstrategie	(edoxaban OR lixiana OR DU-176b OR DU176b OR "DU 176b") AND (random* OR placebo* OR double-blind*)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	edoxaban AND ud(20150325-20150602)	115
2	lixiana AND ud(20150325-20150602)	4
3	savaysa AND ud(20150325-20150602)	5
4	DU-176b AND ud(20150325-20150602)	1
5	DU176b AND ud(20150325-20150602)	0
6	"DU-176b" AND ud(20150325-20150602)	1
7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 AND ud(20150325-20150602)	115
8	random* AND ud(20150325-20150602)	45996
9	placebo* AND ud(20150325-20150602)	7904
10	double-blind* AND ud(20150325-20150602)	4027
11	S8 OR S9 OR S10 AND ud(20150325-20150602)	48332
12	S7 AND S11 AND ud(20150325-20150602)	44

Suche am 25.03.2015

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed.gov
Datum der Suche	25.03.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Wong 2006] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an MEDLINE® entsprechend der Syntax für die Suchoberfläche PubMed.gov
Suchstrategie	((((((edoxaban) OR lixiana) OR savaysa) OR DU-176b) OR DU176b) OR "DU 176b") AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized) OR placebo)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	edoxaban	344
2	lixiana	6
3	savaysa	0
4	DU-176b	357
5	DU176b	3
6	"DU 176b"	23
7	OR/1-6	357
8	randomized controlled trial[Publication Type]	383.573
9	randomized	652.397
10	placebo	179.471
11	OR/8-10	712.457
12	7 AND 12	97

Update der Suche am 05.06.2015

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed.gov
Datum der Suche	05.06.2015
Zeitsegment	25.03.2015-05.06.2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Wong 2006] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an MEDLINE® entsprechend der Syntax für die Suchoberfläche PubMed.gov
Suchstrategie	((((((edoxaban) OR lixiana) OR savaysa) OR DU-176b) OR DU176b) OR "DU 176b") AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized) OR placebo)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	edoxaban	39
2	lixiana	0
3	savaysa	2
4	DU-176b	39
5	DU176b	0
6	"DU 176b"	1
7	OR/1-6	39
8	randomized controlled trial[Publication Type]	227
9	randomized	8331
10	placebo	2520
11	OR/8-10	9400
12	7 AND 11	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche am 23.03.2015

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b OR “DU 176b”
Treffer	40 Studien

Update der Suche am 05.06.2015

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b OR “DU 176b”
Treffer	43 Studien

Suche am 23.03.2015

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b OR “DU 176b”
Treffer	32

Update der Suche am 05.06.2015

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.06.2015
Zeitsegment	23.03.2015-05.06.2015
Suchstrategie	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b OR “DU 176b”
Treffer first received	1
Treffer last updated	11

Suche am 23.03.2015

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie	((((FT=edoxaban? OR FT=lixiana?) OR FT=savaysa?) OR FT=DU-176b?) OR FT=DU176b?) OR FT="DU 176b"?
Treffer	4

Update der Suche am 05.06.2015

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie	((((FT=edoxaban? OR FT=lixiana?) OR FT=savaysa?) OR FT=DU-176b?) OR FT=DU176b?) OR FT="DU 176b"?
Treffer	4

Suche am 23.03.2015

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	23.03.2015
Suchstrategie[a]	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b
Treffer	8
a: Der Suchterm „DU 176b“ wurde für die Suche im *EU Clinical Trials Register* nicht berücksichtigt, da durch den Einschluss dieses Suchterms eine fehlerhafte Trefferanzahl (n = 1) erreicht wird.	

Update der Suche am 05.06.2015

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.06.2015
Zeitsegment	23.03.2015-05.06.2015
Suchstrategie[a]	edoxaban OR lixiana OR savaysa OR DU-176b OR DU176b
Treffer	2
a: Der Suchterm „DU 176b“ wurde für die Suche im *EU Clinical Trials Register* nicht berücksichtigt, da durch den Einschluss dieses Suchterms auch im Update der Suche eine fehlerhafte Trefferanzahl (n = 1) erreicht wurde.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suchen nach weiteren Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche am 25.03.2015 in MEDLINE®, Embase®, Embase®-Alert sowie Suche am 16.06.2015 in der Cochrane-Datenbank

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E8 (Vollpublikation verfügbar) nicht erfüllt:

1. Geller, B. J., Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Murphy, S. A., Hanyok, J. J. et al. Systemic, non-cerebral, arterial embolism in 21,105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Circulation 2014; 130.

2. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kappelhof, J. A. N. et al. Reduction in bleeding with edoxaban vs warfarin linked to lower all-cause mortality in 21,105 pateints randomized in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur. Heart J. 2014; 35: 867.

3. Xu, H., Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Murphy, S. A., Patel, I. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Circulation 2014; 130.

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation) erfüllt:

4. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Grip, L. T. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 primary results. Circulation 2013; 128(24): 2711-2712.

5. Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Rost, N., Silverman, S. et al. Stroke and ICH in 21.501 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban vs warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [online]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/468/CN-00985468/frame.html. 2014.

6. Gupta, D., Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Claggett, B., Murphy, S. et al. The prognostic significance of cardiac structure and function in atrial fibrillation: The ENGAGE AF-TIMI 48 Echocardiographic Substudy. Eur. Heart J. 2014; 35: 1117.

7. Rost, N. S., Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Murphy, S. A., Crompton, A. E. et al. FREE COMMUNICATIONS 9: LARGE CLINICAL TRIALS 2. EFFICACY AND SAFETY OF EDOXABAN VS. WARFARIN IN HIGH-RISK PATIENTS: THE ENGAGE AF-TIMI 48 TRIAL. Int. J. Stroke 2014; 9: 38.

8. Ruff, C. T., Giugliano, R., Braunwald, E., Morrow, D., Murphy, S. et al. Relationship between dose, anti-factor Xa activity, and outcomes in patients randomized to edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63(12): A329.

9. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Antman, E. M., Crugnale, S. E., Bocanegra, T. et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation- Thrombolysis in Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am. Heart J. 2010; 160(4): 635-641.e2.

Update der Suche in MEDLINE®, Embase®, Embase®-Alert am 05.06.2015

Ausschlussgrund: Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation) erfüllt:

10. Bruins Slot, K. M. H., Berge, E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 8: CD008980.

11. Li, S., Liu, B., Xu, D., Xu, Y. Bleeding risk and mortality of edoxaban: a pooled meta-analysis of randomized controlled trials. PloS one 2014; 9(4): e95354.

12. Loffredo, L., Perri, L., Violi, F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. Dig. Liver. Dis. 2015; 47: 429-431.

13. Minor, C., Tellor, K. B., Armbruster, A. L. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor. Ann. Pharmacother. 2015.

14. Shimada, Y. J., Yamashita, T., Koretsune, Y., Kimura, T., Abe, K. et al. Effects of regional differences in Asia on efficacy and safety of edoxaban compared to warfarin: Insights from the engage AF-TIMI 48 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2015; 65(10): A356.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suchen nach weiteren Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-291: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	142/2010/O/Oss	ClinicalTrials.gov: NCT02219984	St. Orsola Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02219984. START-Register: Survey on Anticoagulated Patients Register [online]. Stand: 16.08.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219984 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(2)	CMB-NOW (14R-155)	ClinicalTrials.gov: NCT02356432	Tokai University. ClinicalTrials.gov: NCT02356432. Cerebral Microbleeds During NOACs or Warfarin Therapy in NVAF Patients With Acute Ischemic Stroke (CMB-NOW) [online]. Stand: NA. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356432 [Zugriff: 23.03.2015]. 2015.
(3)	DU176b-A-U157	ICTRP: NCT02303431	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT02303431. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Non-Randomized Study to Evaluate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban in Pediatric Patients [online]. Stand: 07.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303431 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(4)		ClinicalTrials.gov: NCT02303431	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02303431. Phase 1 Pediatric PK/PD Study [online]. Stand: 26.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303431 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(5)	JPRN-UMIN000017011	ICTRP: JPRN-UMIN000017011	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED. ICTRP: JPRN-UMIN000017011. Special Drug Use Surveillance of LIXIANA Tablet - Long-term use in patients with non-valvular atrial fibrillation - [online]. Stand: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017011 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(6)	DU176b-PRT007	EU CTR: 2004-004415-29	Daiichi Medical Research Inc. EU Clinical Trials Register: 2004-004415-29. A Phase IIa, multi-center, multi-national, open-label, dose ranging study of the efficacy, safety, and tolerability of oral DU-176b administered once or twice daily in the treatment of adult patien [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004415-29 [Zugriff: 23.03.2015]. 2005.
(7)		ICTRP: EUCTR2004-004415-29-GB	Daiichi Medical Research Inc. ICTRP: EUCTR2004-004415-29-GB. A Phase IIa, multi-center, multi-national, open-label, dose ranging study of the efficacy, safety, and tolerability of oral DU-176b administered once or twice daily in the treatment of adult patients undergoing total hip arthroplasty. [online]. Stand: 01.05.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004415-29-GB [Zugriff: 23.03.2015]. 2005.
(8)		ICTRP: NCT00107900	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT00107900. A Phase IIa, Multi-center, Multi-national, Open Label, Dose Ranging Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral DU-176b Administered Once or Twice Daily in the Treatment of Adult Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty [online]. Stand: 09.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107900 [Zugriff: 23.03.2015]. 2005.
(9)		ClinicalTrials.gov: NCT00107900	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT00107900. Study of the Efficacy and Safety of DU-176b in Preventing Blood Clots in Patients Undergoing Total Hip Replacement [online]. Stand: 26.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107900 [Zugriff: 23.03.2015]. 2005.
(10)	e-NOBORI (T113E2)	ClinicalTrials.gov: NCT01261273	Terumo Europe N. V. ClinicalTrials.gov: NCT01261273. e-NOBORI Observational Registry of Nobori DES [online]. Stand: 18.07.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261273 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(11)	JPRN-UMIN000008092	ICTRP: JPRN-UMIN000008092	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED. ICTRP: JPRN-UMIN000008092. Drug use survey for LIXIANA [online]. Stand: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008092 [Zugriff: 05.06.2015]. 2012.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(12)	JPRN-UMIN000009063	ICTRP: JPRN-UMIN000009063	Juntendo University. ICTRP: JPRN-UMIN000009063. Usefulness and reliability of monitoring anti-Factor Xa activity in patients with VTE prevention by edoxaban in total knee arthroplasty. [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009063 [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.
(13)	JPRN-UMIN000016387	ICTRP: JPRN-UMIN000016387	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED. ICTRP: JPRN-UMIN000016387. Special Drug Use Surveillance of LIXIANA Tablet - Long-term use in patients with venous thromboembolism [online]. Stand: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016387 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
(14)	NOAC	ClinicalTrials.gov: NCT01588119	GWT-TUD GmbH. ClinicalTrials.gov: NCT01588119. Register for New Oral Anticoagulants [online]. Stand: 03.05.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588119 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(15)	NOACISP (EKNZ: 2014-027)	ClinicalTrials.gov: NCT02353585	University Hospital Basel, Switzerland. ClinicalTrials.gov: NCT02353585. Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients [online]. Stand: 01.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353585 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(16)	RADOA (RADOA-Registry)	ClinicalTrials.gov: NCT01722786	Hospitals, J. W. G. U. ClinicalTrials.gov: NCT01722786. Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists [online]. Stand: 27.05.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722786 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(17)	2213	ClinicalTrials.gov: NCT02448901	LifeBridge Health, Daiichi Sankyo Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02448901. Influence of Edoxaban on Coagulability and Thrombin Generation: An in Vitro Study Focusing on Thrombelastography [online]. Stand: 15.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448901 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
(18)		ICTRP: NCT02448901	LifeBridge Health. Influence of Edoxaban on Coagulability and Thrombin Generation: An in Vitro Study Focusing on Thrombelastography [online]. Stand: 25.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448901 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(19)	DU176b-A-U158	ICTRP: NCT02047565	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT02047565. A Two-part Study in Edoxaban-treated Healthy Subjects to Establish a Punch Biopsy Bleeding Model and to Evaluate the Effect of a 4-factor Prothrombin Complex Concentrate on Anticoagulation [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047565 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(20)		ClinicalTrials.gov: NCT02047565	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02047565. A Two-part Study in Edoxaban-treated Healthy Subjects to Establish a Punch Biopsy Bleeding Model and to Evaluate the Effect of a 4-factor Prothrombin Complex Concentrate on Anticoagulation [online]. Stand: 14.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047565 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(21)	DU176b-B-J306	ICTRP: NCT01857583	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01857583. Phase III Clinical Study of DU-176b (Venous Thromboembolism): Japanese, Multicenter, Open-label Study of DU-176b in Patients With Severe Renal Impairment (SRI) Undergoing Orthopedic Surgery of the Lower Limbs [online]. Stand: 09.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857583 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(22)		ClinicalTrials.gov: NCT01857583	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01857583. Safety and Pharmacokinetics Study of DU-176b Administered to Patients With Severe Renal Impairment Undergoing Orthopedic Surgery of The Lower Limbs [online]. Stand: 25.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857583 [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(23)	DU176b-D-U311	ICTRP: NCT02073682	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT02073682. Cancer Venous Thromboembolism (VTE) [online]. Stand: 25.05.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073682 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(24)		ClinicalTrials.gov: NCT02073682	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02073682. Cancer Venous Thromboembolism (VTE) [online]. Stand: 08.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073682 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
(25)		EU CTR: 2014-004708-30	Daiichi Sankyo Development Ltd. EU Clinical Trials Register: 2014-004708-30. A Phase 3b, Prospective, Randomized, Open-Label, Blind Evaluator (Probe) Study Evaluating the Efficacy and Safety of (Lmw) Heparin/Edoxaban Versus Dalteparin in Venous Thromboembolism Associated Wi [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004708-30 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
(26)	DU176b-PRT011; 2006-000758-29	EU Clinical Trials Register: 2006-000758-29	Daiichi Sankyo Pharma Development. EU Clinical Trials Register: 2006-000758-29. A PHASE IIB, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY, MULTI-CENTER, MULTI NATIONAL, MULTI-DOSE STUDY OF DU-176b COMPARED TO DALTEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE UNILATERAL TOTA [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000758-29 [Zugriff: 23.03.2015]. 2006.
(27)		ICTRP: EUCTR2006-000758-29-GB	Daiichi Sankyo Pharma Development. ICTRP: EUCTR2006-000758-29-GB. A PHASE IIB, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY, MULTI-CENTER, MULTI NATIONAL, MULTI-DOSE STUDY OF DU-176b COMPARED TO DALTEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE UNILATERAL TOTAL HIP REPLACEMENT [online]. Stand: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000758-29-GB [Zugriff: 23.03.2015]. 2006.
(28)		ClinicalTrials.gov: NCT00398216	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT00398216. A Study of DU-176b in Preventing Blood Clots After Hip Replacement Surgery [online]. Stand: 05.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398216 [Zugriff: 23.03.2015]. 2006.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(29)	eTRIS (DU176b-D-U211)	ICTRP: NCT01662908	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT01662908. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study for the Evaluation of Efficacy and Safety of Edoxaban Monotherapy Versus (LMW) Heparin/Warfarin in Subjects With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis - Edoxaban Thrombus Reduction Imaging Study [online]. Stand: 07.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01662908 [Zugriff: 05.06.2015]. 2012.
(30)		ClinicalTrials.gov: NCT01662908	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01662908. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study for the Evaluation of Efficacy and Safety of Edoxaban Monotherapy Versus Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Warfarin in Subjects With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis [online]. Stand: 26.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662908 [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.
(31)	JPRN-UMIN000017220	ICTRP: JPRN-UMIN000017220	Hokkaido University. ICTRP: JPRN-UMIN000017220. Laboratory monitoring and the anti-coagulant effect of Edoxaban after total knee arthroplasty [online]. Stand: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017220 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(32)	HOKUSAI-VTE (DU176b-D-U305)	PharmNet.Bund: 2009-014290-40	Daiichi Sankyo Development Limited. PharmNet.Bund: 2009-014290-40. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism [online]. Stand: NN. URL: http://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.
(33)		EU Clinical Trials Register: 2009-014290-40	Daiichi Sankyo Development Limited. EU Clinical Trials Register: 2009-014290-40. A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfar [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014290-40 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(34)		ICTRP: NCT00986154	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT00986154. A Phase 3, Randomized, Parallel-Group, Multi-Center, Multi-National Study for the Evaluation of Efficacy and Safety of (LMW) Heparin/Edoxaban Versus (LMW) Heparin/Warfarin in Subjects With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis (DVT) and or Pulmonary Embolism (PE). [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986154 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.
(35)		ClinicalTrials.gov: NCT00986154	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00986154. Comparative Investigation of Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Edoxaban Tosylate (DU176b) Versus (LMW) Heparin/Warfarin in the Treatment of Symptomatic Deep-Vein Blood Clots and/or Lung Blood Clots. (The Edoxaban Hokusai-VTE Study) [online]. Stand: 24.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986154 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.
(36)	JPRN-UMIN000012476	ICTRP: JPRN-UMIN000012476	Sang Yang Lee. ICTRP: JPRN-UMIN000012476. Investigation of the effect of administration period of edoxaban on the venous thromboembolism prophylaxis and the side effect [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012476 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(37)	PER977-02-001	ICTRP: NCT02207257	Perosphere, Inc. ICTRP: NCT02207257. Phase II Randomized, Sequential Group, Evaluation of Ascending Reversal Doses of PER977 Administered to Subjects With Steady State Edoxaban Dosing and Re-anticoagulation With Edoxaban Following PER977 Reversal [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207257 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(38)		ClinicalTrials.gov: NCT02207257	Perosphere, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02207257. Study of PER977 Administered to Subjects With Steady State Edoxaban Dosing and Re-anticoagulation With Edoxaban [online]. Stand: 19.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207257 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(39)	PER977-P1 (PER977-01-001)	ICTRP: NCT01826266	Perosphere, Inc. ICTRP: NCT01826266. Phase I Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of a Double-Blind, Single Dose of PER977 Administered Alone, and Following a Single Dose of Edoxaban [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826266 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(40)		ClinicalTrials.gov: NCT01826266	Perosphere, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01826266. Effects of a Double-Blind, Single Dose of PER977 Administered Alone, and Following a Single Dose of Edoxaban [online]. Stand: 25.09.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826266 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(41)	STARS E-3 (DU176b-B-J302)	ICTRP: JPRN-JapicCTI-090727	DAIICHISANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090727. DU-176b Phase 3 Clinical Study (Venous Thromboembolism) - Japan-Taiwan Multicenter Randomized Double-Blind Study of DU-176b in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty with Enoxaparin as an Active Control [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090727 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(42)		ICTRP: NCT01181102	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT01181102. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Efficacy and Safety Study of the Oral Factor Xa Inhibitor DU-176b Compared With Enoxaparin Sodium for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty (STARS E-3 Trial) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181102 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(43)		ClinicalTrials.gov: NCT01181102	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01181102. A Phase 3 Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty [online]. Stand: 03.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181102 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(44)	STARS J-1 (DU176b-04)	ICTRP: NCT01203072	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01203072. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Multi-Dose Efficacy, Safety and Dose-finding Study of the Oral Factor Xa Inhibitor DU-176b Compared With Placebo for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty (STARS J-1) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203072 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(45)		ClinicalTrials.gov: NCT01203072	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01203072. A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty [online]. Stand: 15.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203072 [Zugriff: 23.03.2015]. 2006.
(46)		ICTRP: JPRN-JapicCTI-060283	DAIICHISANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-060283. DU-176b Phase IIb Clinical Study (Deep Vein Thrombosis) -Randomized, Dose-ranging, Parallel-group, Double-Blind Study in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty with Placebo Control - [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-060283 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(47)	STARS J-2 (DU176b-B-J209)	ICTRP: NCT01203098	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01203098. A Phase 2b, Randomized, Multi-Dose Efficacy,Safety Study of the Oral Factor Xa Inhibitor DU-176b Versus Enoxaparin Sodium for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty (STARS J-2) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203098 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(48)		ClinicalTrials.gov:NCT01203098	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01203098. A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty [online]. Stand: 06.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203098 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008.
(49)		ICTRP: JPRN-JapicCTI-090827	DAIICHISANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090827. DU-176b Phase IIb clinical study (venous thromboembolism): Japan-Taiwan multicenter randomized double-blind dose-finding study using Enoxaparin as a reference in patients undergoing total hip replacement [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090827 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(50)	STARS J-4 (DU176b-B-J303)	ICTRP: NCT01181141	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01181141. A Phase 3, Randomized, Open Label, Safety and Efficacy Study of the Oral Factor Xa Inhibitor DU-176b Compared With Enoxaparin Sodium for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Hip Fracture Surgery (STARS J-4 Trial) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181141 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(51)		ClinicalTrials.gov: NCT01181141	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01181141. Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Hip Fracture Surgery [online]. Stand: 03.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181141 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008.
(52)		ICTRP: JPRN-JapicCTI-090798	DAIICHISANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090798. DU-176b Phase III Clinical Study (Venous Thromboembolism) -A Multicenter, Randomized, Unblinded Study of DU-176b in Patients Undergoing Hip Fracture Surgery with Enoxaparin as a reference - [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090798 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(53)	STARS J-5 (DU176b-B-J304)	ICTRP: JPRN-JapicCTI-090771	DAIICHISANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-090771. DU-176b Phase III Clinical Study (Venous Thromboembolism) Randomized Double-Blind Study of DU-176b in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty with Enoxaparin as an Active Control [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090771 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(54)		ICTRP: NCT01181167	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01181167. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Efficacy and Safety Study of the Oral Factor Xa Inhibitor DU-176b Compared With Enoxaparin Sodium for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty (STARS J-5 Trial) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181167 [Zugriff: 23.03.2015]. 2010.
(55)		ClinicalTrials.gov: NCT01181167	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01181167. A Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty [online]. Stand: 03.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181167 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.
(56)	TACTICAL-HIV (PCC-008)	ICTRP: NCT02339415	Minneapolis Medical Research Foundation. ICTRP: NCT02339415. Targeted Anticoagulation Therapy to Reduce Inflammation and Cellular Activation in Long-term HIV Disease [online]. Stand: 30.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339415 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.
(57)		ClinicalTrials.gov: NCT02339415	Minneapolis Medical Research Foundation. ClinicalTrials.gov: NCT02339415. Targeted Anticoagulation Therapy to Reduce Inflammation and Cellular Activation in Long-term HIV Disease [online]. Stand: 19.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339415 [Zugriff: 23.03.2015]. 2015.
(58)	PER977-01-003	ClinicalTrials.gov: NCT02206100	Perosphere Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02206100. PK and PD of Single, Escalating Doses of PER977 Following Enoxaparin [online]. Stand: 19.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206100 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(59)	2014p002317	ClinicalTrials.gov: NCT02339493	Brigham and Women's Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02339493. Electronic Alerts for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter [online]. Stand: 12.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339493 [Zugriff: 23.03.2015]. 2015.
(60)	AFTER-CV (ozaydin291)	ClinicalTrials.gov: NCT01924065	Suleyman Demirel University. ClinicalTrials.gov: NCT01924065. Risk of Stroke and Silent Cerebrovascular Thromboembolism After Cardioversion of Atrial Fibrillation [online]. Stand: 19.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924065 [Zugriff: 05.06.2015]. 2013.
(61)	HH-AT-001	EU Clinical Trials Register: 2012-005410-19	Jessaziekenhuis Hasselt. EU Clinical Trials Register: 2012-005410-19. Developing a Patient Model of Controlled, Radial Artery Access Site Bleeding for Deciding on Anticoagulation Reversal in Patients Treated by Systemic Anticoagulants [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005410-19 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(62)		ICTRP: EUCTR2012-005410-19-BE	Jessaziekenhuis Hasselt. ICTRP: EUCTR2012-005410-19-BE. Developing a Patient Model of Controlled, Radial Artery Access Site Bleeding for Deciding on Anticoagulation Reversal in Patients Treated by Systemic Anticoagulants. [online]. Stand: 07.10.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005410-19-BE [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(63)	RE-CIRCUIT	EU CTR: 2014-003890-40	Boehringer Ingelheim Italia S. p A. EU Clinical Trials Register: 2014-003890-40 .Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarIn in pulmonaRy vein ablation: assessment of an uninterrupted periproCedUral alntIcoagulation sTrategy (The RE-CIRCUIT Trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003890-40. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(64)	DU176b-B-J307	ICTRP: JPRN-JapicCTI-111716	DAIICHI SANKYO Co., Ltd. ICTRP: JPRN-JapicCTI-111716. Phase III Clinical Study of DU-176b (non-valvular atrial fibrillation): Japanese, Multicenter, Open-label Study of DU-176b in Patients with non-valvular atrial fibrillation and Severe Renal Impairment [online]. Stand: 03.06.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111716 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(65)		ICTRP: NCT01857622	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT01857622. Phase III Clinical Study of DU-176b (Non-valvular Atrial Fibrillation): Japanese, Multicenter, Open-label Study of DU-176b in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment (SRI) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857622 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(66)		ClinicalTrials.gov: NCT01857622	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01857622. Safety and Pharmacokinetics Study of DU-176b Administered to Non-valvular Atrial Fibrillation With Severe Renal Impairment [online]. Stand: 15.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857622 [Zugriff: 23.03.2015]. 2011.
(67)	Xijing-Edoxaban	ICTRP: NCT02221102	Xijing Hospital. ICTRP: NCT02221102. Treatment of Edoxaban Versus Aspirin for Non-disabling Cerebrovascular Events: Rationale, Objectives, and Design [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02221102 [Zugriff: 23.03.2015]. 2014.
(68)		ClinicalTrials.gov: NCT02221102	Xijing Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02221102. Edoxaban for TIA and Acute Minor Stroke [online]. Stand: 18.08.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221102 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(69)	OAC-ALONE (C740)	ClinicalTrials.gov: NCT01962545	Satoshi Shizuta, Research Institute for Production Development, Daiichi Sankyo Co Ltd, Kyoto University Graduate School of Medicine. ClinicalTrials.gov: NCT01962545. Optimizing Antithrombotic Care in Patients With AtriaL fibrillatiON and Coronary stEnt (OAC-ALONE) Study [online]. Stand: 31.05.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962545 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(70)	ePAD (DU176b-E-U210)	PharmNet.Bund: 2012-003009-88	Daiichi Sankyo Development, Ltd. PharmNet.Bund: 2012-003009-88. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP,MULTI-CENTER STUDY OF ADDING EDOXABAN ORCLOPIDOGREL TO ASPIRIN TO MAINTAIN PATENCYIN SUBJECTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASEFOLLOWING FEMOROPOPLITEAL ENDOVASCULARINTERVENTION-edoxaban in Peripheral Arterial Disease(ePAD) [online]. Stand: NN. URL: http://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.
(71)		EU Clinical Trials Register: 2012-003009-88	Daiichi Sankyo Development Ltd. EU Clinical Trials Register: 2012-003009-88. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study of Adding Edoxaban or Clopidogrel to Aspirin to Maintain Patency in Subjects with Peripheral Arterial Disease Following Femoropoplit [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003009-88 [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.
(72)		ICTRP: EUCTR2012-003009-88-DE	Daiichi Sankyo Development Ltd. ICTRP: EUCTR2012-003009-88-DE. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER STUDY OF ADDING EDOXABAN OR CLOPIDOGREL TO ASPIRIN TO MAINTAIN PATENCY [online]. Stand: 06.01.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003009-88-DE [Zugriff: 23.03.2015]. 2012.
(73)		ICTRP: NCT01802775	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT01802775. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study Of Adding Edoxaban Or Clopidogrel To Aspirin To Maintain Patency In Subjects With Peripheral Arterial Disease Following Femoropopliteal Endovascular Intervention [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802775 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(74)		ClinicalTrials.gov: NCT01802775	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01802775. Edoxaban in Peripheral Arterial Disease [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802775 [Zugriff: 05.06.2015]. 2013.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
Ausschlussgrund E6			
(75)	ENSURE-AF (DU176b-F-E308)	PharmNet.Bund: 2013-003148-21	Daiichi Sankyo Development, Ltd. PharmNet.Bund: 2013-003148-21. A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) parallel group study comparing edoxaban (DU-176b) with enoxaparin/warfarin followed by warfarin alone in subjects undergoing planned electrical cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation [online]. Stand: NN. URL: http://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.
(76)		EU Clinical Trials Register: 2013-003148-21	Daiichi Sankyo Development Ltd. EU Clinical Trials Register: 2013-003148-21. A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) parallel group study comparing edoxaban (DU-176b) with enoxaparin/warfarin followed by warfarin alone in subjects undergoi [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003148-21 [Zugriff: 23.03.2015]. 2014.
(77)		ICTRP: EUCTR2013-003148-21-SE	Daiichi Sankyo Development Ltd. ICTRP: EUCTR2013-003148-21-SE. A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) parallel group study comparing edoxaban (DU-176b) with enoxaparin/warfarin followed by warfarin alone in subjects undergoing planned electrical cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation - ENSURE-AF [online]. Stand: 08.12.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003148-21-SE [Zugriff: 23.03.2015]. 2014.
(78)		ICTRP: NCT02072434	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT02072434. A Prospective, Randomized, Open-Label Blinded Endpont Evaluation (PROBE) Parallel Group Study Comparing Edoxaban (DU-176b) With Enoxaparin/Warfarin Followed by Warfarin Alone in Subjects Undergoing Planned Electrical Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072434 [Zugriff: 23.03.2015]. 2014.
(79)		ClinicalTrials.gov: NCT02072434	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02072434. Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation [online]. Stand: 16.04.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072434 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(80)	DU176b-C-J225	ICTRP: NCT00829933	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT00829933. A Randomized Dose-ranging Controlled Trial of DU-176b Versus Warfarin Potassium in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00829933 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009.
(81)		ClinicalTrials.gov: NCT00829933	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT00829933. Late Phase 2 Study of DU-176b in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 03.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829933 [Zugriff: 23.03.2015]. 2007.
(82)	DU176b-C-J226	ICTRP: NCT00806624	Daiichi Sankyo Co., Ltd. ICTRP: NCT00806624. A Phase 2, Randomized, Parallel Group, Multi-Center, Multi-National Study for the Evaluation of Safety and Efficacy of Two Fixed Dosages of DU-176b in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806624 [Zugriff: 23.03.2015]. 2008.
(83)		ClinicalTrials.gov: NCT00806624	Daiichi Sankyo Co, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT00806624. DU-176b Phase 2 Dose Finding Study in Subjects With Non-valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 15.01.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806624 [Zugriff: 23.03.2015]. 2007.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(84)	DU176b-PRT018	EU Clinical Trials Register: 2007-001271-11	Daiichi Sankyo Pharma Development. EU Clinical Trials Register: 2007-001271-11. ESTUDIO DE FASE II, CON ASIGNACIÓN ALEATORIA, MULTICÉNTRICO Y MULTINACIONAL, CON GRUPOS PARALELOS, PARA LA EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE CUATRO REGÍMENES DE DOSIS FIJAS DE DU 176b EN SUJETOS CON FI [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001271-11 [Zugriff: 23.03.2015]. 2007.
(85)		ICTRP: EUCTR2007-001271-11-ES	Daiichi Sankyo Pharma Development. ICTRP: EUCTR2007-001271-11-ES. ESTUDIO DE FASE II, CON ASIGNACIÓN ALEATORIA, MULTICÉNTRICO Y MULTINACIONAL, CON GRUPOS PARALELOS, PARA LA EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE CUATRO REGÍMENES DE DOSIS FIJAS DE DU 176b EN SUJETOS CON FIBRILACIÓN ATRIAL NO VALVULAR A PHASE 2, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL STUDY FOR THE EVALUATION OF SAFETY OF FOUR FIXED DOSE REGIMENS OF DU-176b IN SUBJECTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION [online]. Stand: 19.03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001271-11-ES [Zugriff: 23.03.2015]. 2007.
(86)		ICTRP: NCT00504556	Daiichi Sankyo Inc. ICTRP: NCT00504556. A Phase 2, Randomized, Parallel Group, Multi Center, Multi National Study for the Evaluation of Safety of Four Fixed Dose Regimens of DU-176b in Subjects With Non- Valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 23.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00504556 [Zugriff: 05.06.2015]. 2007.
(87)		ClinicalTrials.gov: NCT00504556	Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT00504556. A Study to Assess the Safety of a Potential New Drug in Comparison to the Standard Practice of Dosing With Warfarin for Non-valvular Atrial Fibrillation [online]. Stand: 12.03.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504556 [Zugriff: 23.03.2015]. 2007.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suchen nach weiteren Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-292 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-292 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** Das primäre Studienziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit (Non-Inferiority) zweier Edoxaban-Regime gegenüber Warfarin hinsichtlich des zusammengesetzten primären Wirksamkeitsend-punkts aus „Schlaganfall und systemisch-embolischem Ereignis (SEE)“. Jedes Edoxaban-Dosisregime (Edoxaban-Hochdosis-Regime (60/30 mg), Edoxaban-Niedrigdosis-Regime (30/15 mg) wurde gegenüber Warfarin auf Nicht-Unterlegenheit untersucht. Konnte die Nicht-Unterlegenheit des Edoxaban-Hochdosis-Regimes (60/30 mg) gezeigt werden, so wurde dieses Behandlungsregime auf Überlegenheit gegenüber Warfarin untersucht. **Sekundäre Studienziele** 1. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des *Net Clinical Outcomes*, bestehend aus Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer Mortalität sowie für jede Komponente separat. 2. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), definiert als Kombination aus nicht tödlichem Myokardinfarkt (MI), nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem SEE, kardiovaskulärer Mortalität oder tödlicher Blutung sowie für jede Komponente separat. 3. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des *Net Clinical Outcomes* von Schlaganfall, SEE und der Gesamtmortalität sowie für jede Komponente separat. 4. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich einer größeren Blutung sowie einer größeren Blutung und einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung. **Weitere Studienziele** 1. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des *Net Clinical Outcomes* definiert als die Kombination aus Schlaganfall, SEE, einer größeren Blutung und der Gesamtmortalität. 2. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich einer Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, einschließlich Hospitalisierung aufgrund einer Blutung. 3. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schweregrades des Schlaganfalls (modifizierte Rankin-Skala nach Schlaganfall). 4. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich der Anzahl an Schlaganfällen und SEE (ein Patient konnte mehrere Schlaganfälle und SEE erlitten haben). 5. Vergleich von Edoxaban und Warfarin hinsichtlich der Kombination aus Schlaganfall, SEE und TIA sowie jeder Komponente separat. 6. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich Lungenembolie (LE) und tiefer Venenthrombose (TVT). 7. Beurteilung der Sicherheit von Edoxaban gegenüber Warfarin im Hinblick auf: ▪ jede Blutung, ▪ neue Knochenbrüche, ▪ alle weiteren klinischen Untersuchungen und Laboranalysen zur Sicherheit, einschließlich Anomalien bei Leberenzym- und Bilirubinwerten. 8. Untersuchung der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) basierend auf den *International Normalized Ratio* (INR)-Bereichen (< 2,0, 2,0 bis einschließlich 3,0 und > 3,0) für mit Warfarin behandelte Patienten während der Behandlung mit Studienmedikation und die Beurteilung der klinischen Ergebnisse stratifiziert nach TTR. 9. Ermittlung der Populationspharmakokinetik von Edoxaban. 10. Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich des *D-Dimer-Levels.* 11. Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban bei verschiedenen genetisch definierten Patientensubgruppen. **Hypothese** Mindestens ein Edoxaban-Dosisregime zeigt sich gegenüber Warfarin als nicht unterlegen hinsichtlich der Risikoreduktion des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkts aus „Schlaganfall und SEE“ bei Patienten mit Vorhofflimmern.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design. Das Zuteilungsverhältnis lag bei 1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 15. September 2008 wurde insgesamt siebenmal geändert: **Protokolländerung Nr. 1 vom 03. Februar 2009** ▪ Die Anweisungen/Empfehlungen für die Anpassung der Edoxaban-Dosis wurden geändert, nachdem neue Daten einer in Japan durchgeführten Phase-II-Studie veröffentlicht wurden:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- geringes Körpergewicht (≤ 60 kg) wurde als Faktor für den Bedarf einer Dosisanpassung ergänzt; - eine Dosisanpassung konnte bei Patienten mehrfach während der Behandlung mit der Studienmedikation erfolgen, während die Patienten eine Verapamil- und/oder Chinidin-Einnahme begannen und/oder absetzten; - eine Dosisanpassung (lediglich in Form einer Reduktion) war erlaubt, wenn die CrCl und das Körpergewicht während der Behandlung mit der Studienmedikation unter spezifische Schwellenwerte fielen; - die Bestimmung des Körpergewichts und des Serumkreatinin-Gehalts sollte bei weiteren Visiten erfolgen, so dass diese Faktoren, welche eine Dosisanpassung erforderten, besser überwacht werden konnten. ▪ Der Prozess der Berichterstattung von Studienendpunkten, Ereignissen von Interesse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) wurde nach dem Feedback der Prüfärzte und der Regionen exklusive der USA und der EU modifiziert. ▪ Basierend auf den Anmerkungen der Prüfärzte wurden die Qualifikationsverfahren für die Studie modifiziert/näher erläutert: - die Screeningphase für die Studie wurde von 30 auf 60 Tage geändert; - die Bestimmung der alkalischen Phosphatase (ALP) wurde von der Liste für die Studienqualifikation erforderlicher Laboruntersuchungen entfernt; - Regeln für die erneute Qualifikation für die Studie wurden geklärt. ▪ Die Vorgabe, dass die Studienmedikation am Tag der Randomisierung in der Klinik verabreicht werden musste, wurde gestrichen. Es wurde explizit dargestellt, dass die Studienmedikation morgens oder abends eingenommen werden konnte. Zudem wurde vereinbart, dass der Tageszeitpunkt, an dem die Visite an Tag 29 stattfinden sollte, den Einnahmezeitpunkt der Studienmedikation des Patienten (vormittags oder nachmittags) berücksichtigen konnte. ▪ Klarstellung des Wechsels der verblindeten zur nicht verblindeten (*open-label*) Gabe von Warfarin und Ergänzung einer Erklärung/Anleitung für den Gebrauch des neuen Kits mit der Studienmedikation. ▪ Modifizierung der Abschnitte zur Belieferung mit der Studienmedikation, um den verschiedenen Regionen Rechnung zu tragen: - Ergänzung der 0,5 mg-Warfarin-Tablette für bestimmte asiatische Länder; - Klarstellung der Lagerungsbedingungen für die Studienmedikation. ▪ Ergänzung von zwei Gründen auf der Liste von Gründen für die Unterbrechung und/oder Absetzen der Studienmedikation in Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE). ▪ Ergänzung einer zweiten Sensitivitätsanalyse zur Nicht-Unterlegenheitsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts „Schlaganfall oder SEE“. Der Test auf Überlegenheit wurde auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Gruppe des Edoxaban-Hochdosis-Regimes (60/30 mg) versus Warfarin eingeschränkt. Der Test auf Überlegenheit wurde für weitere Edoxaban-Gruppen gegenüber Warfarin gestrichen. ▪ Ergänzung vorläufiger Informationen in Bezug auf die Studien C-J225 und C-J226 und Inzidenzraten von Blutungen in der Einleitung des Protokolls 018. ▪ Aktualisierte Definitionen zu Schlaganfall und SEE des primären Endpunkts, um der Charta des CEC zu entsprechen. ▪ Ergänzung von Analysen im Abschnitt zur Statistik hinsichtlich neu aufgetretener maligner Erkrankungen. ▪ Ergänzung von „≥ 8 x die obere Grenze des Normbereichs (ULN, engl. *upper limit of normal*)“ zu den Kategorien der Anomalien von Leberenzymwerten im Statistikabschnitt mit zusammenfassenden Tabellen bezüglich der Anomalien von Leberenzymwerten. ▪ Ergänzung eines Paragraphen zur Rechtfertigung der Reduktion des Edoxaban-Dosisregimes um 50 % (gegenüber eines anderen Prozentsatzes) bei einer mittelschweren Nierenfunktionseinschränkung, einem geringen Körpergewicht und der Begleittherapie mit Verapamil/Chinidin. ▪ Das Schreiben eines Elektrokardiogramms zu Studienbeginn war entweder zum Zeitpunkt der Randomisierungsvisite oder zu jeglichem Zeitpunkt innerhalb von vier Tagen vor der Randomisierung möglich. **Protokolländerung Nr. 2 vom 12. April 2010** Um die Stichprobengröße neu schätzen zu können, wurden Änderungen bei der Bestimmung der Stichprobengröße im Protokoll, dem Abschnitt zur geplanten Stichprobengröße in der Synopsis sowie innerhalb des Dokuments an den Stellen, wo Bezug auf die geplante Stichprobengröße genommen wurde, vorgenommen. Die Schätzungen zur Stichprobengröße im ursprünglichen Protokoll basierten auf der prognostizierten, verblindeten, auf Jahresbasis umgerechneten Ereignisrate von 2,1 % pro Patientenjahr für den primären Wirksamkeitsendpunkt „Schlaganfall oder SEE“. Nach Einschluss von > 50 % der ursprünglich geplanten Anzahl an Patienten betrug die revidierte prognostizierte, verblindete, auf Jahresbasis umgerechnete Ereignisrate für den primären Wirksamkeitsendpunkt jedoch lediglich etwa 1,7 % pro Patientenjahr. Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde festgelegt, dass die Stichprobengröße oder die Dauer des Follow-up, basierend auf der eingetretenen auf Jahresbasis umgerechneten Ereignisrate (wie im Verlauf der Studie geschätzt), weiter angepasst werden konnte. Danach hätte der Einschluss von Patienten weitergeführt werden sollen, bis 20.500 Studienteilnehmer eingeschlossen worden wären, um die gewünschte, vordefinierte Anzahl an Ereignissen des primären Wirksamkeitsendpunkts erzielen zu können. Die abschließende Entscheidung zur Stichprobengröße oder der Dauer des Follow-up basierte auf der beobachteten auf Jahresbasis umgerechneten Ereignisrate. **Protokolländerung Nr. 3 vom 29. Juli 2010** Diese Protokolländerung umfasste die folgenden wesentlichen Änderungen: ▪ Die Prüfärzte/Studienkoordinatoren durften lediglich die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirkstärken der Studienmedikation Warfarin/*Placebo-to-match* ausgeben, die zum Erreichen der verschriebenen Dosis erforderlich waren, um so unbeabsichtigte Dosierungsfehler durch die Patienten zu vermeiden. ▪ Das Personal an den Studienzentren musste die Dosierung der Studienmedikation mit den Patienten überprüfen. Zudem musste das Personal bei jeder Visite bestätigen, dass der Patient die Dosierung verstanden hatte. ▪ Ergänzung der Auflage, die Studienmedikation, die über das interaktive Sprach- und Webdialogsystem (IXRS, engl. *Interactive Voice and Web Response System*) einem Patienten zugewiesen aber nicht ausgegeben wurde, unter Verschluss zu halten. ▪ Ergänzung vorzunehmender Telefonate an Tag 42 (Woche 6) und an Tag 70 (Woche 10), um die Dosierung der Studienmedikation zu prüfen und um zu kontrollieren, ob der Patient die Dosierung verstanden hatte. **Protokolländerung Nr. 4 vom 26. August 2010** Mit dieser Protokolländerung wurde jede Erwähnung der 5 mg-Warfarin-Tabletten und dem *Placebo-to-match* gestrichen, da diese Medikation in der Studie nicht mehr eingesetzt wurde und so ungewollte Dosierungsfehler durch die Patienten vermieden werden sollten. **Protokolländerung Nr. 5 vom 22. Dezember 2010** Basierend auf einer abgeschlossenen Phase-I-Studie zur Arzneimittelwechselwirkung von Dronedaron, die einen signifikanten Anstieg des Edoxaban-Plasmaspiegels (C_{max}, AUC, C_{24h}) zeigte, wurde mit dieser Protokolländerung Dronedaron als Begleittherapie eingestuft, die eine Dosisanpassung von Edoxaban erforderte. Bei einer Begleittherapie mit Dronedaron musste demzufolge die Edoxaban-Dosis um 50 % reduziert werden. **Protokolländerung Nr. 6 vom 12. Januar 2011** Diese Protokolländerung wurde vorgenommen, um den lokalen Bestimmungen Folge zu leisten unter gleichzeitiger Einhaltung der globalen Bestimmungen. Mit dieser Protokolländerung wurde die Textpassage „*Zukünftiges Wissen über zusätzliche Begleittherapien, die eine Dosisanpassung von Edoxaban erfordern, werden nicht zu einer Änderung des Protokolls führen. Diese Änderungen werden den Studienzentren via eines Memos mitgeteilt.“* an allen Stellen gestrichen. **Protokolländerung Nr. 7 vom 07. November 2011** Mit dieser Protokolländerung wurde der Abschnitt zur Statistik sowie zu den sekundären Zielkriterien und Endpunkten aktualisiert, um diese auf den überarbeiteten statistischen Analyseplan (SAP) abzustimmen. Der SAP wurde auf Ratschlag der *Food and Drug Administration* (FDA) und des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) hin überarbeitet. Die Protokolländerung diente zudem der Klärung des *Common Study End Date* (CSED) und des Zeitschemas für die CSED-Visiten. Darüber hinaus diente die Protokolländerung als Anleitung zur Überführung von Patienten aus der doppelblinden Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf andere lokal verfügbare Antikoagulanzientherapien bei der CSED-Visite und dem nachfolgenden Follow-up. Weitere Änderungen des Studienprotokolls umfassten redaktionelle Änderungen und Klarstellungen in Bezug auf einige im Protokoll beschriebene Verfahren, wie dem Vorgehen bei vorübergehenden Unterbrechungen der Einnahme der Studienmedikation durch den Patienten, einschließlich der Dokumentation und dem Update zielgenauer Medikationen während der Unterbrechung, der Fortsetzung der Einnahme nach einer vorübergehenden Unterbrechung und dem Follow-up sämtlicher Patienten bis zum Ende der Studie und unabhängig von Unterbrechungen der Einnahme der Studienmedikation oder einem vollständigen Absetzen der Studienmedikation. Zudem wurden die Erhebung und die Berichterstattung sämtlicher Informationen zu Endpunktereignissen im Verlauf der Studie verdeutlicht. Nachfolgend sind die wesentlichen Änderungen von Protokolländerung Nr. 7 aufgeführt: <u>Statistische Methoden:</u> ▪ Das primäre Ziel dieser Protokolländerung war die Aktualisierung des Abschnittes zur Statistik im Protokoll vom 11. November 2008, um diesen an den SAP, der am 31. Januar 2011 an die FDA übermittelt wurde, anzupassen. In einem Brief vom 16. März 2011 stimmte die FDA den von Daiichi Sankyo vorgeschlagenen statistischen Änderungen zur primären Wirksamkeitsanalyse sowie den sekundären Zielkriterien und Endpunkten zu. In einem Brief vom 14. April 2011 stimmte auch das CHMP der EMA den vorgeschlagenen statistischen Änderungen zu. ▪ Änderung von drei auf zwei Behandlungsgruppen, die gegenüber Warfarin auf Nicht-Unterlegenheit getestet werden sollten: - DU-176b-60-mg-Gruppe versus Warfarin (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg]) - DU-176b-30-mg-Gruppe versus Warfarin (Niedrigdosis-Edoxaban [30/15 mg]) ▪ Der dritte Vergleich (DU-176b 30 mg einmal täglich zugewiesen versus Warfarin) sollte im Rahmen einer explorativen Analyse der sekundären Endpunkte analysiert werden. ▪ Als zusätzlicher sekundärer Wirksamkeitsparameter wurde der kombinierte Endpunkt Schlaganfall/SEE/kardiovaskuläre Mortalität in die Analyse der sekundären Endpunkte eingeschlossen. ▪ Im Abschnitt zu den statistischen Methoden wurde „Relatives Risiko“ in „*Hazard Ratio*“ geändert. ▪ Die Ermittlung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ und die Erfassung der Anzahl an Ereignissen für Ereignisse in der *On-Treatment*-Periode wurde verdeutlicht. <u>Sekundäre Zielkriterien und Endpunkte:</u> ▪ Ergänzung eines zusätzlichen sekundären Zielkriteriums: Vergleich von DU-176b mit Warfarin in Bezug auf den kombinierten klinischen Endpunkt Schlaganfall, SEE und kardiovaskuläre Mortalität. ▪ Umstrukturierung der Reihenfolge der sekundären Studienziele.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Die Kombination aus Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer Mortalität wurde als sekundärer Endpunkt ergänzt. ▪ Umstrukturierung der Reihenfolge der sekundären Zielparameter. Weitere Änderungen des Protokolls betrafen redaktionelle Änderungen und die folgenden Klarstellungen in Bezug auf einige im Protokoll beschriebene Verfahren: <u>CSED-Visite und betreffende Klarstellungen:</u> ▪ Abbildung 3.1 (Meilensteine der Studie) wurde durch ein neues Diagramm ersetzt, um den Zeitpunkt der CSED-Visite klar darzustellen. Die Prüfärzte hatten nach der Bekanntgabe des CSED 90 Tage Zeit, die CSED-Visite abzuschließen. ▪ CSED: Dieser Begriff wurde in der Studie verwendet, um das Datum anzugeben, an dem die erforderliche Anzahl an primären Endpunktereignissen (Schlaganfall oder SEE) eingetreten war und bedeutete nicht das Ende der Studie. Auch handelte es sich nicht um den Tag der Einnahme der letzten Dosis der Studien-medikation für die Patienten. ▪ Die Patienten mussten die Studienmedikation über den Tag des CSED hinaus bis zum Tag der CSED-Visite einnehmen. ▪ CSED-Visite: Hierbei handelte es sich um eine vorgeschriebene Visite und den Tag der Einnahme der letzten Studienmedikation für den Patienten. Am Tag der CSED-Visite wurden die Patienten in eine *open-label* Antikoagulanzientherapie entsprechend des *Transition Plans* überführt. ▪ Finales Follow-up (per Telefon oder Visite): Alle Patienten wurden einer abschließenden Follow-up-Visite unterzogen, die 30-37 Tage nach dem Tag der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder der CSED-Visite stattfand. Ausgenommen waren Patienten, deren Studienmedikation aus Sicherheits- oder anderen unvorhergesehenen Gründen 30 Tage vor oder am Tag der CSED-Visite vorzeitig abgebrochen wurde. ▪ Basierend auf der Rate, mit der Ereignisse bei Fortschreiten der Studie eintraten, informierte das Studienaufsichtskomitee die Studienzentren über das Zeitschema, mit dem sie Patienten für die CSED-Visite einplanen mussten, und gaben ein definitives Datum an, an dem alle CSED-Visiten für alle Patienten abgeschlossen sein mussten. ▪ Alle randomisierten Patienten, einschließlich derer, welche die Einnahme der Studienmedikation zeitweise unterbrachen oder die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, schlossen die CSED-Visite ab. Die Patienten nahmen die Studien-medikation bis zu dieser Visite ein, außer wenn die Einnahme der Studienmedikation vor dieser Visite vorzeitig abgebrochen wurde. Patienten, die am Tag der CSED-Visite ihre Studien-medikation erhielten, nahmen bei der CSED-Visite ihre letzte Dosis ein. ▪ Patienten, die ihre abschließende Dosis 30 Tage vor oder am Tag der CSED-Visite einnahmen, wurden 30-37 Tage nach der CSED-Visite einer Follow-up-Visite unterzogen oder per Telefon kontaktiert. Die bei dieser Visite vorzunehmenden Aufgaben wurden erläutert: Berichterstattung zu SUE, Endpunkten und anderen Ereignissen von Interesse (z. B. Anomalien bei den Leberfunktionswerten, neue Knochenbrüche und maligne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankungen). <u>Dauer der Behandlung:</u> ▪ Klarstellung, dass die Studie ereignisgesteuert war und demzufolge die Dauer der Behandlung und das Follow-up der Patienten in der Studie von der Rate der eingetretenen Ereignisse abhingen. <u>Zwischenzeitliche Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation/dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation:</u> ▪ Verdeutlichung der Definition der Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation (beide Medikationen abgesetzt, d. h. Warfarin/*Placebo-to-match* und Edoxaban/*Placebo-to-match*) und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation (festgestellt bei der CSED-Visite, basierend auf der letzten vom Patienten erhaltenen Studienmedikation vor der CSED-Visite). ▪ Alle zwischenzeitlichen Unterbrechungen und das dauerhafte Absetzen der Studienmedikation mussten im IXRS registriert werden. ▪ Nach jeder Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation sollte eine Beurteilung der Patienten innerhalb von sieben Tagen erfolgen, um festzustellen, ob der Patient die Einnahme der Studienmedikation wieder aufnehmen konnte oder ob er eine *open-label* Antikoagulanzientherapie erhalten sollte. Der Prüfarzt führte alle erforderlichen Beurteilungen durch, um eine sichere Wiederaufnahme der Einnahme der Studienmedikation gewährleisten zu können und kein unnötiges Risiko für den Patienten einzugehen. - Die INR musste während der Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation bei Patienten, die *open-label* Vitamin-K-Antagonisten (VKA) einnahmen, dokumentiert und berichtet werden. - Unabhängig von der Dauer der vorübergehenden Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation, musste die INR bei Patienten, die während der Unterbrechung unter VKA-Therapie standen, gemessen werden und einen Wert von ≤ 2,5 innerhalb von 48 Stunden vor Wiederaufnahme der Einnahme der Studienmedikation aufweisen. ▪ Aktualisierte Information zu Daten, die im Verlauf der Studie, der vorübergehenden Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation und nach einem vermutlich dauerhaften Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erhoben werden sollten: SUE, Endpunkte, andere Ereignisse von Interesse (z. B. Anomalien der Leberfunktionswerte, neue Knochenbrüche und maligne Erkrankungen), Daten für den Ressourceneinsatz im Gesundheitswesen (Beurteilung ambulanter Patienten und diagnostische Tests) sowie gezielte Begleittherapien. <u>Ausschlusskriterien:</u> ▪ Sprachliche Verdeutlichung und Modifikation in den Ausschlusskriterien 2, 7, 10 und 22: entfernt wurde „*aufgrund einer rheumatischen Herzkrankheit*“; verdeutlicht wurde, dass es sich bei intrakraniellen Blutungen um spontane oder traumatische Ereignisse handelte; aufgeklärt wurde in Bezug auf nicht orale oder parenterale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(topische, inhalative, intranasale, intraokulare, etc. Medikamente waren erlaubt); sprachliche Abänderung von „Anti-Krebstherapie“ zu „Krebs-Chemotherapie“. <u>Widerruf der Einverständniserklärung:</u> ▪ Detailliertere Angaben zur Definition von „Widerruf der Einverständniserklärung“ und dem Follow-up von Patienten nach Widerruf der Einverständniserklärung. <u>*Lost to Follow-up:*</u> ▪ Detailliertere Angaben zu den Bemühungen, die unternommen werden sollten, um Patienten zu kontaktieren, die vermutlich nicht mehr zu den Follow-up-Visiten erscheinen würden. <u>INR-Messungen:</u> ▪ Klarstellung zum INR-Management bei Patienten, die sich vorübergehend an einem anderen Ort aufhielten (ohne offizielle Verlegung in ein anderes Studienzentrum). Die erforderlichen Maßnahmen konnten am Aufenthaltsort des Patienten vorgenommen werden, solange die Aufrechterhaltung der INR-Verblindung, die Integrität der Studiendaten und die Sicherheit des Patienten nicht gefährdet wurden. <u>*Compliance:*</u> ▪ Es wurden detailliertere Angaben zur Ermittlung der *Compliance* der Patienten gemacht. <u>Begleittherapie:</u> ▪ Angaben zum Ausfüllen des elektronischen Dokumentationsbogens (eCRF) zur gezielten Medikation. ▪ Azithromycin wurde als verbotene Begleittherapie ergänzt. ▪ Aspirin-Dosis ≤ 100 mg anstatt < 100 mg. ▪ NSAR auf anderem Applikationsweg als oral/parenteral waren erlaubt. <u>Umstellung von der Studienmedikation:</u> ▪ Klarstellungen zum Gebrauch des Umstellungskits und der Zeitplanung von INR-Messungen. ▪ Aufklärung zur Umstellung von der doppelblinden Einnahme der Studienmedikation auf die zugelassene *open-label* Anti-koagulanzientherapie am Ende der Studie. - Zusätzlich zur (vom Prüfarzt verschriebenen) *open-label* Therapie mit VKA erhielten die Patienten, die auf *open-label* VKA-Therapien umgestellt wurden, die Medikation eines doppelt-verblindeten Edoxaban-/*Placebo-to-match* – Umstellungskits, bis die INR einen Wert ≥ 2,0 erreicht hatte. - Bei Patienten, die auf einen Faktor IIa-Inhibitor (wie Dabigatran) oder einen Faktor Xa-Inhibitor (wie Rivaroxaban oder Apixaban) umgestellt wurden, bestand kein Bedarf an einem Edoxaban-/*Placebo-to-match*-Umstellungskit. Vor Beginn einer Therapie mit dem Faktor IIa- oder Xa-Inhibitor musste die INR < 2,0 liegen, und die erste Dosis der neuen Therapie musste 24 Stunden nach der Gabe der letzten Dosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der doppelblinden Studienmedikation verabreicht werden. Wenn die INR bei der CSED-Visite ≥ 2,0 lag, so sollte mit der Faktor IIa- bzw. Faktor Xa-Therapie nicht begonnen werden. Es gab sechs regionsspezifische Protokolländerungen, um den lokalen Anforderungen Rechnung zu tragen. Diese Änderungen beeinflussten weder das Design noch die Durchführung der Studie. **Änderung der geplanten statistischen Analysen** Der ursprünglich im Studienprotokoll beschriebene SAP wurde nach Erhalt eines zusätzlichen Feedbacks von den regulatorischen Behörden (FDA, EMA und der *Pharmaceutical and Medical Device Agency* [PMDA]) modifiziert und fertiggestellt. Die wesentliche Änderung war die Reduktion der Anzahl an Behandlungsregimen von drei auf zwei für die primäre Analyse auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin: ▪ Hochdosis-Edoxaban (60/30 mg) versus Warfarin ▪ Niedrigdosis-Edoxaban (30/15 mg) versus Warfarin Der dritte Vergleich (Edoxaban 30 mg, einmal täglich zugewiesen versus Warfarin) sollte nun im Rahmen einer explorativen Analyse ausgewertet werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Für den Einschluss geeigneter Patienten in die Studie mussten sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllt sein: ▪ männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren; ▪ Unterzeichnung der Einverständniserklärung; ▪ Nachweis von Vorhofflimmern mittels elektrischer Verfahren (12-Kanal EKG, Langzeit-EKG, intrakardiales Elektrogramm oder Abfrage des Schrittmachers oder des implantierbaren kardialen Defibrillators) in der medizinischen Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate für das eine Therapie mit Antikoagulanzien angezeigt und für die Dauer der Studie geplant war; - „Patienten mit Vorhofflimmern“ schloss Patienten mit paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern ein, sowie Patienten mit oder ohne vorhergehende Erfahrung mit VKA (einschließlich Warfarin; es wurde angenommen, dass etwa 40 % der Patienten VKA-naiv sein würden); ▪ Patienten mit einem $CHADS_2$-Score ≥ 2. Das $CHADS_2$-Scoring erfolgte durch Zuweisung von jeweils 1 Punkt für Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre oder Diabetes mellitus in der medizinischen Vorgeschichte und durch die Zuweisung von 2 Punkten für Schlaganfall oder TIA in der medizinischen Vorgeschichte. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: ▪ transientes Vorhofflimmern als Folge anderer reversibler Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Herz- oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Thoraxoperation, Pneumonie, schwere Anämie); ▪ Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Mitralstenose, nicht operiertem atrialen Myxom oder einer mechanischen Herzklappe (Patienten mit bioprothetischen Herzklappen und/oder Herzklappeneingriffen konnten eingeschlossen werden); - Patienten mit Vorhofflimmern und einer Herzklappenerkrankung, wie einem Mitralklappenprolaps, einer Mitralklappeninsuffizienz und einer Aortenklappenerkrankung konnten in die Studie eingeschlossen werden; ▪ Patienten mit exkludiertem linken Vorhofohr (entweder durch einen chirurgischen Eingriff oder ein anderes Verfahren); ▪ Patienten mit einer intrakardialen Masse oder einem linksventrikulären Thrombus; ▪ Patienten, bei denen das Absetzen der dauerhaften Antikoagulanzientherapie in Erwägung gezogen wurde, sofern durch eine geplante pharmakologische, elektrische oder chirurgische Therapie ein normaler Sinusrhythmus bei dem Patienten erzielt werden konnte und dieser zudem aufrechterhalten werden konnte; ▪ Patienten mit jeglicher Kontraindikation gegenüber Antikoagulanzien; ▪ Patienten mit Zuständen, die mit einem hohen Risiko für Blutungen in Verbindung stehen, wie intrakranielle (spontane oder traumatische) oder spontane intraokulare, spinale, retroperitoneale oder intraartikuläre Blutungen in der medizinischen Vorgeschichte; manifeste gastrointestinale Blutung oder aktiver Ulkus innerhalb des vergangenen Jahres; vorherrschendes schweres Trauma, großer chirurgischer Eingriff oder tiefe Organbiopsie innerhalb der vergangenen zehn Tage; aktive infektiöse Endokarditis; unkontrollierter Bluthochdruck (Blutdruck oberhalb von 170/100 mmHg; oder hämorrhagische Erkrankung, einschließlich bekannte oder vermutete hereditäre oder erworbene Blutung oder Gerinnungsstörung); ▪ Patienten, die eine duale antithrombozytäre Therapie erhielten (z. B. Aspirin plus Thienopyridin, wie Ticlopidin oder Clopidogrel) oder Patienten, die voraussichtlich eine derartige Therapie erhalten sollten – außer dass alle bis auf eines dieser antithrombozytären Medikamente ohne Bedenken vor der Randomisierung und für die Dauer der Einnahme der Studienmedikation abgesetzt werden konnten; ▪ Patienten unter andauernder Cyclosporin-Therapie; ▪ Patienten, die nicht erlaubte Begleittherapien erhielten (fibrinolytische Medikamente, andere Antikoagulanzien als die in der Studie als Überleitung auf/von der Studienmedikation verabreichten, dauerhafte orale oder parenterale NSAR für ≥ 4 Tage/Woche und potente P-gp-Inhibitoren, wie für diese Studie definiert); ▪ Patienten mit akutem MI, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom oder perkutaner Koronarintervention innerhalb der vergangenen 30 Tage; ▪ Patienten mit aktiver Lebererkrankung (anhand wiederholter Messungen vor maximal einer Woche bestätigt) oder persistent erhöhten Leberenzym-/Bilirubinwerten:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 2 x das ULN; - Gesamtbilirubin ≥ 1,5 x ULN (Patienten, bei denen der erhöhte Gesamtbilirubin-Wert auf ein bekanntes Gilbert-Syndrom zurückgeführt werden konnte, konnten jedoch in die Studie eingeschlossen werden); ▪ Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min); ▪ positiver Hepatitis B-Antigen- oder Hepatitis C-Antikörper-Test vor der Randomisierung; ▪ jegliche andere klinisch relevante Laboranomalität laut Prüfarzt; ▪ Patienten, die in ihrer medizinischen Vorgeschichte positiv auf das Humane Immundefizienzvirus (HIV) getestet wurden; ▪ Patienten mit einem Hämoglobinwert < 10 g/dl oder einer Thrombozytenzahl < 100.000 Zellen/µl oder einer Leukozytenzahl < 3.000 Zellen/µl; ▪ Patienten mit im Voraus geplanten invasiven Prozeduren (außer einer routinemäßigen Endoskopie) oder chirurgischen Eingriffen, bei denen mit Blutungen im Studienverlauf zu rechnen war; ▪ Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung jegliche Studienmedikation oder Medizinprodukte, die sich in der Entwicklung befinden, erhalten hatten oder für die geplant war, eine derartige Therapie im Verlauf der Studienphase durchzuführen; ▪ Patienten, die zuvor bereits in eine Edoxaban-Studie randomisiert worden waren; ▪ gebärfähige Frauen, einschließlich wie folgend: - Frauen mit Tubenligatur in der medizinischen Vorgeschichte; - Frauen, die weniger als zwei Jahre postmenopausal waren; ▪ Patienten mit den folgenden Diagnosen: - aktive maligne Erkrankung (diagnostiziert innerhalb der vergangenen fünf Jahre) mit Ausnahme eines adäquat therapierten nicht melanotischen Hautkrebses oder eines anderen nicht invasiven oder in situ Neoplasmas (z. B. Gebärmutterhalskrebs in situ); - Krebstherapie (Medikamente, Bestrahlung und/oder Operation) innerhalb der vergangenen fünf Jahre; - signifikante aktive, gleichzeitige medizinische Erkrankung oder Infektion; - Lebenserwartung < 12 Monate; ▪ Patienten, die nicht in der Lage oder gewillt waren, die Vorgaben des Protokolls einzuhalten (d. h. unkooperative Einstellung, nicht in der Lage, zu den Visiten zu erscheinen und/oder anderweitig durch den Prüfarzt als nicht geeignet betrachtet, die Studie abzuschließen); ▪ Patienten mit einer bekannten Drogen- oder Alkoholabhängigkeit innerhalb der vergangenen 12 Monate laut Prüfarzt; ▪ Patienten in einer Verfassung, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko für das Erleiden eines körperlichen Schadens ausgesetzt hätte, sofern dieser an der Studie teilgenommen hätte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 46 Ländern durchgeführt, welche in sechs Regionen untergliedert wurden (Nordamerika, Lateinamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien-Pazifik und Südafrika sowie Japan). In insgesamt 1.420 Studienzentren wurde jeweils mindestens ein Patient gescreent, und in insgesamt 1.393 Studienzentren wurde jeweils mindestens ein Patient randomisiert. Der globale Studienleiter war Elliott Antman (MD), der *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)-Studiengruppe, 350 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA. Die akademische Forschungsorganisation war die TIMI-Studiengruppe, 350 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA. Eugene Braunwald (MD) der TIMI-Studiengruppe war der Studienvorsitzende und der Leiter des *Joint-Management*-Team (JMT). Die TIMI-Studiengruppe lieferte neben der medizinischen und wissenschaftlichen Aufsicht und dem medizinischen Monitoring-Service auch die medizinische Unterstützung der Studienzentren und der Monitore der *Contract Research Organization* (CRO) Quintiles, Inc., mit Sitz in 5927 South Miami Boulevard, Morrisville, NC 27560, United States. Die CRO war verantwortlich für die Durchführung der Studie, d. h. für das Management, Monitoring der Studienzentren und Datenmanagement sowie für die statistische Auswertung und die Pharmakovigilanz. Die TIMI-Hotline stand für eine siebentägige, 24-stündige medizinische Unterstützung der Studienzentren zur Verfügung. Ein unabhängiges *Data Monitoring Committe* (DMC) wurde gebildet, um die Sicherheit und das Wohl der Studienteilnehmer zu schützen. Das DMC überwachte die Studiendaten, wie dies in der DMC-Charta festgelegt wurde. Das DMC setzte sich aus medizinischen Experten, die aus einem oder mehreren der folgenden Fachbereiche stammten, zusammen: Kardiologie, Neurologie, Hämatologie, klinische Studien und Biostatistik. Diese Experten waren keine Prüfärzte der Studie und standen in keiner anderen Art und Weise direkt mit dem Sponsor in Verbindung. Details bezüglich der Zuständigkeiten, Verantwortlichen und der Zugehörigkeit im DMC sowie die Vorgaben und Regeln der Überwachung der Sicherheitsdaten der Studie sind in der DMC-Charta des Studien-berichtes beschrieben. Die Hauptaufgabe des DMC war die kontinuierliche Untersuchung der verblindeten Sicherheitsdaten und die Benachrichtigung des Vorsitzenden des JMT, sobald jegliches klinisches Sicherheitssignal auftrat. Das DMC prüfte die Daten gemäß der DMC-Charta zu den folgenden Zeitpunkten: 5.000 Patienten randomisiert sowie 25 %, 50 % und 75 % der Ereignisse von den Prüfärzten berichtet. Zusätzlich überprüfte der Vorsitzende des DMC die entsprechenden Sicherheitsdaten, einschließlich der primären Sicherheitsendpunkte und Todesfälle nach je 1.000 Patienten, die im Verlauf randomisiert wurden. Details der definierten Vorgaben für einen Studienabbruch sind in der DMC-Charta beschrieben. Das DMC war angehalten, den Vorsitzenden des *Study Oversight*-Kommitees zu benachrichtigen, wenn Bedenken bezüglich Protokolländerungen oder sonstiger Änderungen der Studie auftraten. Ein nicht verblindeter Statistiker, der nicht weiter an der Studien-durchführung beteiligt war, fertigte die erforderlichen Berichte an und stellte diese dem DMC gemäß DMC-Charter zur Verfügung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sämtliche Dokumentationen waren unter den DMC-Mitgliedern vertraulich zu behandeln bis zum Zeitpunkt der Entblindung der Studie. Alle Aktivitäten des DMC wurden dokumentiert. Diese Dokumentation beinhaltete Zusammenfassungen von Daten und Analysen sowie die Protokollierung der DMC-Treffen, die dem Kommitee zur Verfügung gestellt wurden. Die Dokumentation blieb innerhalb des DMC bis zum Zeitpunkt der Entblindung vertraulich. Keiner der an der Studiendurchführung Beteiligten hatte Zugang zu unverblindeter Information. Das unabhängige und studienspezifische *Clinical Events Committee* (CEC) prüfte und adjudizierte unter Verblindung die Ereignisse aller präspezifizierten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte (alle Todesfälle, Verdacht auf Schlaganfall oder TIA, Verdacht auf MI, klinisch relevante Blutung, die eine medizinische Versorgung notwendig machten und bei Fällen einer prädefinierten Leber-funktionsstörung, etc.). Das CEC setzte sich aus externen, qualifizierten und unabhängigen Experten (inklusive Kardiologen, Neurologen und Leberspezialisten) zusammen, die nicht als Prüfärzte an der Studie teilnahmen und nicht in irgendeiner Weise mit dem Sponsor der Studie in Verbindung standen. Die Experten des CEC blieben bezogen auf die Studienmedikation während des Adjudizierungsprozesses und der Dauer der gesamten Studie verblindet. Die durch das CEC adjudizierten Daten wurden für die finalen primären Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Hauptsicherheitsendpunkte (Blutungs- und Leberereignisse) verwendet. Die CEC-Charta enthielt Informationen über das CEC, die Qualifikationen der medizinischen Experten und über die im Studienverlauf adjudizierten Daten. Das *Clinical Event Validation and Adjudication Department* (CEVA) von Quintiles (CRO) sammelte Daten und damit zusammenhängende klinische Informationen von den Studienzentren und bereitete Ereignispakete vor, die zur Adjudizierung an das CEC versandt wurden. Im Falle, dass zusätzliche Informationen durch das CEC angefordert wurden, sammelte und lieferte das CEVA dem CEC diese Informationen. Das JMT setzte sich aus den Hauptverantwortlichen von TIMI, Quintiles und dem Sponsor zusammen. Vorsitzender war Eugene Braunwald (MD) der TIMI-Studiengruppe. Das JMT war für das gesamte Studiendesign, die Durchführung, Monitoring und Aufsicht der Studie verantwortlich. Dies schloss jegliche Entwicklung in allen Protokoll-Amendments ein. Weiterhin war das JMT verantwortlich für die wissenschaftliche und medizinische Studienleitung. Zusätzlich wurde der Studienverlauf in regelmäßigen Abständen analysiert, um die Sicherheit der Patienten sowie die Studienintegrität zu gewährleisten. Das *Study Steering Committee* wurde gebildet, um klinische, medizinische und wissenschaftliche Empfehlungen bei der Protokollentwicklung und Studiendurchführung bereitzustellen. Zu den Mitgliedern gehörten Eugene Braunwald (Vorsitzender des JMT) und Elliott Antman (globaler Studienleiter) der TIMI-Studiengruppe, die nationalen Hauptprüfer aus allen teilnehmenden Ländern und einige zusätzliche unterstützende Experten, die vom Vorsitzenden ausgewählt wurden. Meetings wurden dreimal pro Jahr abgehalten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	Die für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung nach ihrem *$CHADS_2$*-Score stratifiziert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	▪ Stratum 1: *CHADS$_2$*-Score 2 und 3 ▪ Stratum 2: *CHADS$_2$*-Score 4, 5 und 6 Innerhalb eines *CHADS$_2$*-Stratums wurden die Patienten weiterhin stratifiziert nach dem Bedarf keiner/einer Reduktion der Edoxaban-Dosis aufgrund eines niedrigen CrCl-Wertes, eines geringen Körpergewichts oder dem Bedarf einer Begleittherapie mit P-gp-Inhibitoren, wie Chinidin und/oder Verapamil. Nach dieser zweiten Stratifizierung wurden die Patienten in eine der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: **1. Behandlungsgruppe: Edoxaban 30 mg** – einmal täglich 30 mg Edoxaban mit der Möglichkeit der Dosisreduktion auf 15 mg einmal täglich bei mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung, geringem Körpergewicht oder spezifischen Begleittherapien; **2. Behandlungsgruppe: Edoxaban 60 mg** – einmal täglich 60 mg Edoxaban mit der Möglichkeit der Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich bei mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung, geringem Körpergewicht oder spezifischen Begleittherapien; **3. Behandlungsgruppe: Warfarin** – Gabe von Warfarin einmal täglich in einer zum Erhalt der INR zwischen 2,0 und 3,0 angepassten Dosis. In beiden Edoxaban-Behandlungsgruppen wurde die Dosis um 50 % für all diejenigen Patienten reduziert, die eine moderate Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 und ≤ 50 ml/min, berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) oder ein niedriges Körpergewicht (≤ 60 kg) aufwiesen oder eine bestimmte Begleitmedikation (z. B. Verapamil, Chinidin) erhielten. Dronedaron wurde zusätzlich auf die Liste derjenigen Komedikationen gesetzt, die eine Dosisadjustierung bedingen (s. Protokoll-Amendement 5 vom 22. Dezember 2010). Eine dynamische Dosisanpassung während der Studie war für Patienten erlaubt, die während der Studie eines der Kriterien zur Dosisanpassung entwickelten. Eine Reduzierung der Edoxaban-Dosis um 50 % erhielten auch diejenigen Patienten, die mehrere der vorstehend genannten Kriterien zur Dosisadjustierung erfüllten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt** Kombinierter Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und SEE. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** ▪ kombinierter Endpunkt, bestehend aus Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer Mortalität; ▪ MACE, kombinierter Endpunkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem SEE und kardiovaskulärer Mortalität oder einer tödlichen Blutung; ▪ kombinierter Endpunkt, bestehend aus Schlaganfall, SEE und der Gesamtmortalität. **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** ▪ Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, einschließlich Hospitalisierung aufgrund von Blutungen; ▪ Schweregrade der Schlaganfälle (modifizierte Rankin-Skala einen Monat nach dem Schlaganfall);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Anzahl an Schlaganfällen und SEE (ein Patient konnte mehrere Schlaganfälle und SEE erlitten haben); ▪ kombinierter Endpunkt, bestehend aus Schlaganfall, SEE und TIA; ▪ VTE, einschließlich LE und TVT.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgende Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn wurden im Protokoll-Amendment Nr. 7 vom 07. November 2011 vorgenommen: ▪ Ergänzung eines zusätzlichen sekundären Zielkriteriums: Vergleich von DU-176b mit Warfarin in Bezug auf das kombinierte klinische *Outcome* von Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer Mortalität; ▪ Umstrukturierung der Reihenfolge der sekundären Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei dem primären Wirksamkeitsendpunkt handelte es sich um einen kombinierten Endpunkt aus „Schlaganfall und SEE“. Die folgenden Annahmen wurden getroffen: ▪ Ereignisrate: Aus der publizierten Literatur geht hervor, dass die auf ein Jahr bezogene Rate des kombinierten Endpunkts aus Schlaganfall und SEE bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die mit Warfarin behandelt wurden, in Abhängigkeit des $CHADS_2$-Scores und der Tatsache, ob die Patienten Warfarin-naiv waren oder nicht, zwischen 1,1 % und 2,3 % pro Patientenjahr variiert. Patienten mit einem höheren $CHADS_2$-Score weisen in der Regel eine höhere auf ein Jahr bezogene Ereignisrate auf. ▪ Nicht-Unterlegenheitsgrenze: In den sechs vorausgegangenen Studien zu Warfarin versus Placebo wird die Nicht-Unterlegenheitsgrenze, basierend auf der 95–95 Methode, für das *Hazard Ratio* bei 1,38 festgelegt. Diesbezüglich wurde in der vorliegenden Studie die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für das *Hazard Ratio* ebenfalls bei 1,38 festgelegt. Diese Ratio unterstützt das Konzept des Erhalts von 50 % der beobachteten Wirksamkeit von Warfarin versus Placebo in den oben genannten vorausgegangenen Studien. Test des Signifikanzniveaus: Eine einzelne Phase-III-Studie wurde geplant. Das Signifikanzniveau für den paarweisen Vergleich lag bei 0,025 (0,5/2). Mit den oben genannten Annahmen waren mindestens 448 Ereignisse für einen Zweigruppen-Vergleich erforderlich (Warfarin versus eine der Edoxaban-Dosierungsgruppen), um eine Power > 90 % zur Ablehnung der beiden Nullhypothesen (eine für jede Edoxaban-Behandlungsgruppe [60 mg- und 30 mg-Gruppe]) der Unterlegenheit zu erzielen. Demzufolge waren mindestens 448 Ereignisse für jede der nachfolgend aufgeführten Kombinationen an Behandlungsgruppen für die modifizierte *Intention-to-treat* (mITT)-Population erforderlich: ▪ Ereignisse in der Warfarin-Gruppe plus der Hochdosis-Edoxaban -Gruppe (60/30 mg)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Ereignisse in der Warfarin-Gruppe plus der Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg) Mit einer antizipierten medianen Zeit von zwei Jahren für das Follow-up und der revidierten, projizierten, verblindeten, aggregierten, auf Jahresbasis umgerechneten Ereignisrate von etwa 1,7 % pro Patientenjahr wurde geplant, eine Gesamtzahl von etwa 20.500 Patienten (6.833 pro Behandlungsgruppe) zu randomisieren. Die abschließende Stichprobengröße war ereignisgesteuert. Die Stichprobengröße oder die Dauer des Follow-up hätten eine Anpassung basierend auf der tatsächlichen versus der antizipierten auf Jahresbasis umgerechneten Ereignisrate und der *Drop-out*-Rate des primären Endpunkts erfordern können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. In diesem Zusammenhang prüfte das DMC die Daten gemäß der DMC-Charta zu den folgenden Zeitpunkten: 5.000 Patienten randomisiert sowie 25 %, 50 % und 75 % der Ereignisse von den Prüfärzten berichtet. Das DMC nahm eine Interimsbetrachtung (50 % der Ereignisse in jeglicher Vergleichsgruppe, die von den Prüfärzten berichtet wurden) vor. Diese schloss die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts (mITT-Population während der *On-Treatment*-Periode) ein, um die Unterlegenheit einer der Edoxaban-Gruppen gegenüber Warfarin auf einem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,001$ zu untersuchen. Diese Interimsbetrachtung des primären Endpunkts beeinflusste nicht das Gesamt-Signifikanzniveau der Studie, da nicht geplant war, die Studie zu beenden, um eine Wirksamkeit zu behaupten. Der unabhängige Biostatistiker des DMC führte die Interimsanalyse durch und präsentierte die Ergebnisse den Mitgliedern des DMC. Eine zusätzliche Weitergabe der Daten war nicht gestattet. Wenn die Behandlung einer kompletten Edoxaban-Gruppe oder eines Edoxaban-Behandlungsregimes vorzeitig abgebrochen werden musste, verblieb das nominale Signifikanzniveau für den Vergleich zwischen der weiterhin bestehenden Edoxaban-Gruppe gegenüber Warfarin für die abschließende statistische Analyse auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach der Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien und vor der Verabreichung der ersten Studienmedikation, kontaktierte der Prüfarzt das IXRS. Der Prüfarzt stellte u. a. die folgenden Informationen des Patienten bereit: Geburtsdatum, CrCl, Körpergewicht, $CHADS_2$-Score und begleitende oder nicht begleitende Einnahme von Verapamil und/oder Chinidin. Dronedaron wurde als Begleittherapie, die eine Dosisreduktion erfordert, hinzugefügt (Protokolländerung 5); jedoch war zu diesem Zeitpunkt die Randomisierung bereits abgeschlossen. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch das IXRS. Geeignete Patienten wurden nach dem $CHADS_2$-Score (2 und 3 versus ≥ 4) vor der Randomisierung stratifiziert. Innerhalb eines jeden Stratums wurden die Patienten nach zusätzlichen Faktoren (ermittelte CrCl ≤ 50 ml/min und ≥ 30 ml/min, geringes Körpergewicht [≤ 60 kg], Begleittherapie mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verapamil oder Chinidin), die eine Reduktion der Edoxaban-Dosis erforderten, weiter stratifiziert. Daraufhin wurden die Patienten gleichmäßig in die drei Behandlungsgruppen randomisiert (1:1:1). Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugewiesen wurden, erhielten ein *Placebo-to-match*-Edoxaban und *vice versa*, um die Verblindung aufrechterhalten zu können. Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom Biostatistiker der Studie und der CRO unter Beaufsichtigung des IXRS ausgearbeitet. Ein unabhängiger Biostatistiker (von der für das IXRS verantwortlichen CRO), der nicht anderweitig in das Studienteam integriert war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikations-nummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem $CHADS_2$-Score (2 und 3 versus ≥ 4) vor der Randomisierung stratifiziert. Innerhalb eines jeden Stratums wurden die Patienten nach zusätzlichen Faktoren (ermittelte CrCl ≤ 50 ml/min und ≥ 30 ml/min, geringes Körpergewicht [≤ 60 kg], Begleittherapie mit Verapamil oder Chinidin), die eine Reduktion der Edoxaban-Dosis erforderten, weiter stratifiziert. Dronedaron wurde als Begleittherapie, die eine Dosisreduktion erfordert, hinzugefügt (Protokolländerung 5); jedoch war zu diesem Zeitpunkt die Randomisierung bereits abgeschlossen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral über das IXRS im Verhältnis 1:1:1. Die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung war gewährleistet. Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugeteilt wurden, erhielten aktives Warfarin plus ein *Placebo-to-match*-Edoxaban. Patienten, die den Edoxaban-Gruppen zugeteilt wurden, erhielten aktives Edoxaban und ein *Placebo-to-match*-Warfarin, um die Verblindung der Behandlungszuteilung aufrecht zu erhalten. Weder die Patienten noch die Prüfärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt waren, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die Aufrechterhaltung der Verblindung der Warfarinbehandlung und der INR-Messungen wurden mit Hilfe der, vom Sponsor bereit gestellten, verschlüsselten *Point-of-Care* (POC)-Geräte in allen Studienzentren gewährleistet. Die Prüfärzte nutzten das Internet oder riefen das zentrale IXRS an und gaben einen sechsstelligen Code, der über das POC-Gerät generiert wurde, an. Daraufhin stellte das IXRS dem Prüfarzt die INR-Werte, basierend auf dem sechsstelligen Code, zur Verfügung. Patienten, die den Edoxaban-Gruppen zugewiesen worden waren, erhielten ein *Placebo-to-match*-Warfarin, und die Prüfärzte erhielten einen INR-„Scheinwert“ für diese Patienten basierend auf dem Algorithmus zur Simulierung von INR-Werten. Die Prüfärzte erhielten die aktuellen INR-Werte für die Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugeteilt wurden, jedoch wussten die Prüfärzte nicht, welcher Patient in welcher Randomisierungsgruppe war. Die Messung der INR des Patienten und die nicht verblindete Berichterstattung waren im Verlauf der Behandlungsphase nicht gestattet, außer medizinische Notfälle verlangten nach dem tatsächlichen INR. Sofern der Zustand des Patienten die Kenntnis des tatsächlichen INR erforderte, der zu einer Entblindung des Prüfarztes, anderem Studienpersonal und/oder dem Patienten führte, so musste

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Prüfarzt die TIMI-Hotline anrufen, um die Situation mit einem zur Verfügung stehenden Kardiologen, der mit dem Studienprotokoll vertraut war, zu diskutieren, bevor die INR nicht verblindet gemessen wurde. Wenn der Prüfarzt aus jeglichem Grund gegenüber der Behandlung eines Patienten entblindet werden musste, so sollte dieser zuvor jeglichen Versuch unternommen haben, zuerst die TIMI-Hotline anzurufen, um den Bedarf der Entblindung zu diskutieren und die Zustimmung zu erhalten. Der Prüfarzt musste das IXRS aufrufen, um den Behandlungscode des Patienten zu entblinden. Demzufolge wurden alle Entblindungen im IXRS registriert. Sofern nicht die absolute Notwendigkeit bestand, so musste die Entblindung des Behandlungscodes eines Patienten verhindert werden, um die Studienintegrität zu wahren. Die Rationale und die Rechtfertigung für die Entblindung musste dokumentiert werden. Im Falle einer Entblindung wurde der Patient dahingehend entblindet, ob seine Behandlung mit Warfarin oder Edoxaban erfolgte. Erhielt der Patient eine Edoxaban-Behandlung, so musste die genaue Behandlungsgruppe (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg] versus Niedrigdosis-Edoxaban [30/15 mg]) nicht aufgedeckt werden. Für das Monitoring der Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bei den Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE und MACE) war ein unabhängiges DMC verantwortlich, welches in regelmäßigen Abständen die Sicherheit nicht verblindet kontrollierte. Ein nicht verblindeter Statistiker, der nicht weiter an der Studiendurchführung beteiligt war, fertigte die erforderlichen Berichte an und stellte diese dem DMC gemäß DMC-Charter zur Verfügung. Sämtliche Dokumentationen waren unter den DMC-Mitgliedern vertraulich bis zum Entblindungszeitpunkt der Studie zu behandeln. Das unabhängige und studienspezifische CEC prüfte und urteilte (adjudizierte) unter Verblindung über die Ereignisse aller präspezifizierten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte (alle Todesfälle, Verdacht auf Schlaganfall oder TIA, Verdacht auf MI, offene Blutung oder bei Ereignissen, die eine medizinische Versorgung notwendig machten, und bei Fällen einer spezifischen und prädefinierten Leberfunktionsstörung, etc.). Das CEC setzte sich aus externen qualifizierten und unabhängigen Experten (inklusive Kardiologen, Neurologen und Leberspezialisten) zusammen, die nicht als Prüfärzte an der Studie teilnahmen oder nicht in irgendeiner Weise mit dem Sponsor der Studie in Verbindung standen. Das CEC blieb bezogen auf die Studienmedikation während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. Die durch das CEC adjudizierten Daten wurden für die finalen primären Analysen der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Hauptsicherheitsendpunkte (Blutungs- und Leberereignisse) verwendet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den	Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom Biostatistiker der Studie und der CRO unter Beaufsichtigung des IXRS ausgearbeitet. Ein unabhängiger Biostatistiker (von der für das IXRS verantwortlichen CRO), der nicht anderweitig in das Studienteam integriert war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikations-nummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss. Die Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppen zu?	wurden durch die beteiligten Prüfärzte in die Studie aufgenommen. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte zentral über das IXRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das *Double-Dummy*-Design der Studie impliziert, dass weder der Patient noch der Prüfarzt oder ein Mitarbeiter des Sponsors, der an der Behandlung oder der klinischen Beurteilung der Patienten beteiligt war, über die zugeteilten Behandlungen informiert war. a) Die Patienten waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Jedoch wurden insgesamt 36 Patienten (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg]: 16, Niedrigdosis-Edoxaban [30/15 mg]: 6, Warfarin: 14), welche im ENGAGE IXRS registriert waren, durch die Studienzentren entblindet. Die Entblindung erfolgte hauptsächlich aufgrund von Sicherheitsaspekten, wie Operationen, Blutungen oder unerwünschten Ereignissen oder dem Erreichen eines Wirksamkeitsendpunkts. b) Die Prüfärzte waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. c) Diejenigen Personen, die im Verlauf der Studie die Beurteilung der Zielgrößen vornahmen, waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysesets** mITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhalten hatten. Die Analysen basierten auf der zugeteilten Behandlung, auch wenn der Patient versehentlich die falsche Studienmedikation oder Dosierung erhalten hatte oder die Edoxaban-Dosis ein- oder mehrmals im Verlauf der Studie angepasst (erhöht/reduziert) wurde. Das Referenzdatum für die Berücksichtigung der Endpunkte war das Datum der initialen Dosis der Studienmedikation. ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhalten hatten oder nicht. Die Analysen basierten auf der zugeteilten Behandlung, auch wenn der Patient versehentlich die falsche Studienmedikation oder Dosierung erhalten hatte oder die Edoxaban-Dosis ein- oder mehrmals in Verlauf der Studie angepasst (erhöht/reduziert) wurde. Das Referenzdatum für die Berücksichtigung der Endpunkte war das Datum der Randomisierung. *Per-Protocol (PP)*-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und die keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwiesen. Patienten, die aufgrund wesentlicher Protokollverletzungen von der PP-Analyse ausgeschlossen wurden, wurden vor der Entblindung mit Hilfe eines dokumentierten Prozesses identifiziert. Die Analysen basierten auf der zugeteilten Behandlung, auch wenn der Patient versehentlich die falsche Studienmedikation oder Dosierung erhalten hatte oder die Edoxaban-Dosis ein oder mehrmals in Verlauf der Studie angepasst (erhöht/reduziert) wurde. Das Referenzdatum für die

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Berücksichtigung der Endpunkte war das Datum der initialen Dosis der Studienmedikation.

<u>*Safety*-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeteilten Studienmedikation erhalten hatten. Die Analysen basierten auf der zugeteilten Behandlung, auch wenn die Edoxaban-Dosis nach der Randomisierung angepasst wurde, es sei denn der Patient hatte im Verlauf der gesamten Studie unbeabsichtigt die falsche Studienmedikation oder Dosis erhalten. In diesem Fall wurde der Patient nach seiner tatsächlich erhaltenen Behandlung eingeteilt. Das Referenzdatum für die Berücksichtigung der Endpunkte war das Datum der initialen Dosis der Studienmedikation.

<u>Analysezeiträume</u>

Die *On-Treatment*-Periode war definiert als die Zeitspanne, in welcher der Patient die Studienmedikation einnahm und bis zu drei Tage nach der Einnahme der letzten Dosis. Die Rationale für die drei Tage nach der letzten Dosis basierte auf der Tatsache, dass drei Tage etwa das Fünffache der Halbwertszeit von Edoxaban darstellt. Patienten, welche die Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der CSED-Visite erhielten, wurden nach der CSED-Visite für die primäre statistische Analyse nicht als gefährdet betrachtet.

Die *Overall-Study*-Periode war definiert als die Zeit vom Referenzdatum (Datum der Randomisierung oder der initialen Dosis der Studienmedikation) bis zur CSED-Visite.

Geplante Wirksamkeitsanalysen
<table>
<tr><th>Analyseset</th><th>Overall-Study-Periode</th><th>On-Treatment-Periode</th></tr>
<tr><td>mITT</td><td>Nicht-Unterlegenheit</td><td>Nicht-Unterlegenheit</td></tr>
<tr><td>PP</td><td>Nicht-Unterlegenheit</td><td>Nicht-Unterlegenheit</td></tr>
<tr><td>ITT</td><td>Überlegenheit</td><td>Entfällt</td></tr>
</table>
Sämtliche Analysen zur Nicht-Unterlegenheits- und zur Überlegenheitstestung wurden lediglich anhand der beobachteten Endpunkte durchgeführt. Es wurden keine fehlenden Endpunkte eingerechnet. Daten von Patienten, die den primären Endpunkt nicht erreichten, wurden zensiert.

Alle Patienten der *Safety*-Population wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.

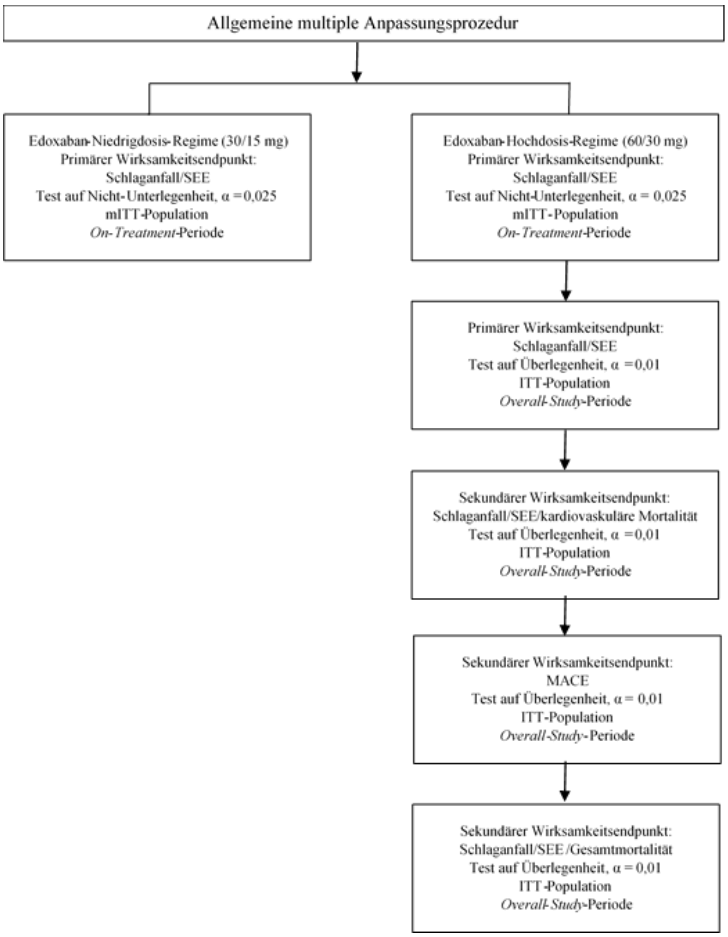
Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Maxima und Minima berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung eines oder mehrerer geeigneter *Cut-off*-Punkte dichotomisiert oder kategorisiert und entsprechend zusammengefasst.

Für kategorielle Variablen erfolgte die Darstellung von Anzahl und Prozent. Die Prozentangaben basierten im Allgemeinen auf der Gesamtzahl an Patienten, für die Informationen zur Verfügung standen. Für jedes UE und die inzidenzbasierte Analyse gründeten die Prozentangaben auf der Anzahl an Patienten im entsprechenden Analyseset und der Behandlungsgruppe bzw. dem Behandlungsregime.

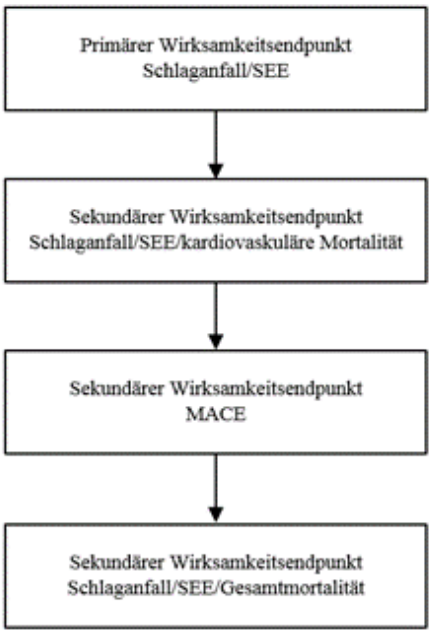
Adjustierung für Kovariaten

Für die primäre Wirksamkeitsvariable wurde die Zeit bis zum ersten
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignis mit Hilfe des *Cox-proportional-Hazards*-Modells mit den Behandlungsgruppen und den folgenden zwei (Randomisierungs-) Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten analysiert: 1. dichotomisierter $CHADS_2$-Score ($CHADS_2$ 2-3, 4-6), 2. dichotomisierter, Dosis-Adjustierungsfaktor (z. B. komplette Dosis versus reduzierte Dosis in einer vorgegebenen Behandlungsgruppe) Die sekundären Wirksamkeits- und die primären Sicherheitsendpunkte wurden mit diesen beiden (Randomisierungs-) Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten analysiert, wenn das *Cox-proportional-Hazards*-Modell angewendet wurde. Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts - Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schlaganfalls/eines systemisch-embolischen Ereignisses - erfolgte zunächst ein Vergleich auf Nicht-Unterlegenheit zwischen den beiden Edoxaban-Gruppen und der Warfarin-Gruppe anhand der mITT-Population in der *On-Treatment*-Periode. Um der studienweisen Typ-I-Fehlerrate mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ hinsichtlich der Nicht-Unterlegenheit Rechnung zu tragen, wurden die zwei Vergleiche zwischen den Edoxaban-Gruppen und der Warfarin-Gruppe jeweils auf einem $\alpha = 0,025$-Niveau durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden zwischen der 60 mg Edoxaban-Gruppe und der Warfarin-Gruppe anhand der ITT-Population über den Verlauf der *Overall-Study*-Periode lediglich auf Überlegenheit untersucht, wenn eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit für die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) gegenüber der Warfarin-Gruppe vorlag. Das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ beim Test auf Überlegenheit wurde ausgewählt, da es sich bei dieser Studie um eine einzelne Pivotalstudie handelte. Um der studienbezogenen Typ-I-Fehlerrate mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,01$ beim Test auf Überlegenheit Rechnung zu tragen, wurde die sequentielle multiple Anpassungsprozedur wie folgt angewendet: Schritt 0: Der Test auf Überlegenheit zwischen der Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und der Warfarin-Gruppe wird lediglich durchgeführt, wenn die Nicht-Unterlegenheit der Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) gegenüber der Warfarin-Gruppe bewiesen wurde. Schritt 1: Die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) wurde hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts auf Überlegenheit gegenüber der Warfarin-Gruppe untersucht. War dieses Testergebnis signifikant, so wurde mit Schritt 2 fortgefahren, anderenfalls die Analyse beendet. Schritt 2: Die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) wurde hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts – d. h. die Zeit bis zum ersten Eintreten des kombinierten Endpunkts Schlaganfall, systemisch-embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität – auf Überlegenheit gegenüber der Warfarin-Gruppe hin untersucht. War dieses Testergebnis signifikant, so wurde mit Schritt 3 fortgefahren, anderenfalls die Analyse beendet. Schritt 3: Die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) wurde hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts - Zeit bis zum ersten Eintreten eines MACE - auf Überlegenheit gegenüber der Warfarin-Gruppe untersucht. War dieses Testergebnis signifikant, so

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde mit Schritt 4 fortgefahren, anderenfalls die Analyse beendet. Schritt 4: Die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) wurde hinsichtlich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts - d. h. die Zeit bis zum ersten Eintreten des kombinierten Endpunkts Schlaganfall, systemisch-embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität – auf Überlegenheit gegenüber der Warfarin-Gruppe hin untersucht. Weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf den ITT-, mITT- und Per-Protocol-Populationen ohne Korrektur auf Multiplizität zu exploratorischen Zwecken analysiert.  **Primäre Wirksamkeitsanalyse** <u>Test auf Nicht-Unterlegenheit (Edoxaban versus Warfarin):</u> Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit Vergleiche für jede Edoxaban-Gruppe versus Warfarin angestellt: ▪ Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) versus Warfarin ▪ Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg) versus Warfarin Um den studienspezifischen Fehler erster Art von α = 0,05 einzuhalten, wurden die Vergleiche zwischen den Edoxaban-Gruppen und der Warfarin-Gruppe auf einem α = 0,05/2-Niveau durchgeführt (die Zahl „2“ stand hierbei für die Anzahl an Vergleichen). <u>Nicht-Unterlegenheitsanalysen:</u> Die primäre Analyse verglich die Behandlungswirksamkeit im Hinblick auf die Zeit bis zum ersten Ereignis des primären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsendpunkts „Schlaganfall oder SEE“, welches innerhalb der *On-Treatment*-Periode für alle Patienten in der mITT-Population eintrat. Die Zeit bis zum ersten Ereignis in der *On-Treatment*-Periode war definiert als die Zeit (Jahre) unter Risiko von der initialen Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Ereignis, welches bei einem Patienten unter Risiko eintrat. Der Patient stand unter Risiko in dem Zeitraum, in dem er die Studienmedikation einnahm oder innerhalb der drei Tage nach Unterbrechung oder Absetzen der Studienmedikation (um jegliche Überlagerungseffekte in Erwägung zu ziehen). Folglich wurden Unterbrechungen oder der Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, mit Ausnahme der ersten drei Tage, nicht in die Schätzung der Zeit bis zum ersten Ereignis eingeschlossen und jegliche Ereignisse wurden nicht in die primäre Analyse eingeschlossen. Nahm der Patient die Einnahme der Studienmedikation wieder auf, wurde er erneut als unter Risiko stehend betrachtet. Der Patient wurde nach der CSED-Visite nicht als unter Risiko stehend betrachtet. Bei Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, solange sie im Verlauf der *On-Treatment*-Periode unter Risiko standen, wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis drei Tage nach der Einnahme der finalen Dosis der Studienmedikation, der CSED-Visite, der letzten Beurteilung des Patienten oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zensiert. Die primäre Analyse war darauf ausgelegt zeigen zu können, dass mindestens eine der Edoxaban-Gruppen, bei einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,38 (*Hazard Ratio*), gegenüber Warfarin nicht unterlegen war. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ (0,05/2) für den paarweisen Vergleich verwendet. Für die Analysen der *On-Treatment*-Periode wurde der Zählprozess-ansatz angewendet, um lediglich unter Risiko stehende Patienten in jedem Zeitintervall in das Modell der Cox-Regression, mit oben genannten Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten, einzuschließen. Das zweiseitige 97,5 %-Konfidenzintervall (KI, von 100 [1-0,05/2] %) für die *Hazard Ratios* (jede Edoxaban-Gruppe versus Warfarin) wurde mit Hilfe des *Cox-proportional-Hazards*-Modells geschätzt. Lag die Obergrenze dieses KI des *Hazard Ratio* unterhalb von 1,38, so wurde die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin für die Edoxaban-Gruppe als bewiesen angesehen. <u>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen für den Test auf Nicht-Unterlegenheit schlossen ein:</u> ▪ Die PP-Population einschließlich aller Ereignisse (Schlaganfälle/SEE), die im Verlauf der *Overall-Study*-Periode eintraten. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Jahre) von der initialen Dosis der Studienmedikation bis zum ersten Ereignis des Patienten. Bei Patienten ohne Ereignis wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis bei der CSED-Visite oder der letzten Beurteilung des Patienten (oder dem Tod, wenn der Patient verstarb), je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zensiert. Die Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mit Hilfe des *Cox-proportional-Hazards*-Modells analysiert. Die Behandlung und die beiden Stratifizierungsfaktoren (dichotomisierter $CHADS_2$-Score und dichotomisierter Dosisadjustierungs-Faktor) dienten als Kovariaten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Die mITT-Population einschließlich aller Ereignisse (Schlaganfälle/SEE), die im Verlauf der *Overall-Study*-Periode eintraten. Die Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mit Hilfe des *Cox-proportional-Hazards*-Modells analysiert. Die Behandlung und die beiden Stratifizierungsfaktoren (dichotomisierter $CHADS_2$-Score und dichotomisierter Dosisadjustierungs-Faktor) dienten als Kovariaten. ▪ Die PP-Population einschließlich aller Ereignisse, die in der *On-Treatment*-Periode eintraten. Es wurde der gleiche Zählprozess verwendet, der auch bereits für die primäre Analyse genutzt worden war. <u>Test auf Überlegenheit Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) versus Warfarin):</u> Tests auf Überlegenheit wurden lediglich zwischen den Gruppen Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und Warfarin bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde ausgewählt, da die Studie daraufhin ausgelegt war, die Überlegenheit von Edoxaban gegenüber Warfarin für diese Indikation (Prävention von Schlaganfall oder SEE bei Patienten mit Vorhofflimmern) zu zeigen. Die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) wurde lediglich in Bezug auf Überlegenheit gegenüber Warfarin untersucht, wenn zunächst die Nicht-Unterlegenheit der Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) bewiesen worden war. Die Tests auf Überlegenheit wurden mittels einer hierarchischen Anordung durchgeführt, wobei jeder einzelne Test zum Niveau $\alpha = 0,01$ durchgeführt wurde: **Test auf Überlegenheit zwischen der Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und Warfarin**  <u>Überlegenheitsanalyse:</u> Die Überlegenheit der Edoxaban-Gruppe 60 mg (Hochdosis-Edoxaban [60/30 mg]) gegen die Warfarin-Gruppe wurde dann getestet, wenn zuvor eine Nicht-Unterlegenheit dieser Gruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachgewiesen wurde. Die Überlegenheitsanalyse verglich die Behandlungswirksamkeit im Hinblick auf die Zeit bis zum ersten Eintreten eines primären Wirksamkeitsendpunkt-Ereignisses (Schlaganfall oder SEE) bei allen Patienten der ITT-Population. Bei dieser Analyse wurden alle Schlaganfälle und SEE, die im Verlauf der Studie eintraten, als Ereignisse gezählt, einschließlich von Ereignissen, die eintraten, während der Patient keine Studienmedikation einnahm. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Jahre) vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Patienten. Bei Patienten ohne Ereignis (Schlaganfall oder SEE) wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis bei der CSED-Visite, der letzten Beurteilung des Patienten oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zensiert. Die Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mit Hilfe eines Kaplan-Meier-Schätzers geschätzt und zwischen jeder Edoxaban-Gruppe und Warfarin unter Verwendung eines Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ für den paarweisen Vergleich getestet. <u>Weitere Auswertungen für den primären Wirksamkeitsendpunkt:</u> Zusätzlich zu der zuvor beschriebenen primären Wirksamkeits-analyse bezüglich der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit wurden weitere Auswertungen für den primären Wirksamkeits-endpunkt vorgenommen. Für jede Behandlungsgruppe wurde die auf Jahresbasis umgerechnete Ereignisrate (Anzahl an ersten Ereignissen über die gesamte Zeit unter der Studienmedikation bis zum ersten Ereignis/der ersten Zensur) mit dem 95 %-KI geschätzt. Die *Hazard Ratios* (Edoxaban [Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg)] versus Warfarin) mit den 95 %-KI wurden für die ITT-, mITT- und die PP-Population dargestellt. Darüber hinaus wurden die Ereignisraten und die *Hazard Ratios* (Edoxaban [Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg)] versus Warfarin) für jede Komponente (Schlaganfall und SEE) des kombinierten primären Endpunkts für die ITT-, mITT- und die ITT- mit allen Ereignissen sowie die PP-Population geschätzt. Zusätzlich schlossen die explorativen Analysen die Gruppe unter Einnahme von 30 mg Edoxaban einmal täglich ein. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** <u>Überlegenheitsanalysen:</u> Die Überlegenheit der Gruppe Edoxaban 60 mg gegenüber Warfarin wurde für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte basierend auf der ITT-Population für die *Overall-Study*-Periode getestet. Das Testverfahren entsprach dem der primären Analyse. Die Tests auf Überlegenheit wurden für den ersten sekundären Wirksamkeits-endpunkt lediglich dann durchgeführt, wenn die Überlegenheit von Edoxaban in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt gezeigt werden konnte. Für alle drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers geschätzt und zwischen den Gruppen Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und Warfarin unter Verwendung eines Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ für den paarweisen Vergleich getestet. Der erste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkt aus Schlaganfall, SEE und der kardiovaskulären Mortalität. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Jahre) vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Patienten. Der nächste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war MACE: eine Kombination aus nicht tödlichem MI, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlichem SEE und der kardiovaskulären Mortalität oder tödlichen Blutung. Die Zeit bis zum ersten MACE wurde folgendermaßen bewertet: ▪ Für nicht tödliche (MI, Schlaganfall oder SEE) Ereignisse basierte die Zeit bis zum Ereignis auf der Zeit bis zum Eintrittsdatum eines nicht tödlichen Ereignisses. ▪ Für einen tödlichen MI, Schlaganfall oder ein tödliches SEE basierte die Zeit bis zum Ereignis auf der Zeit bis zum Eintrittsdatum des hervorrufenden Ereignisses. ▪ Für jeglichen anderen kardiovaskulären Todesfall (z. B. Tod aufgrund einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer Rhythmusstörung) oder einem Todesfall aufgrund eines Blutungsereignisses basierte die Zeit bis zum Ereignis auf der Zeit bis zum Datum des Todes. Aus diesem Grund wurde zu statistischen Analysezwecken auf MACE als kombiniertem Endpunkt aus MI, Schlaganfall, SEE oder kardiovaskulärer Mortalität oder tödlicher Blutung Bezug genommen. Ein Test auf Überlegenheit für die Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) versus Warfarin in Bezug auf den MACE-Endpunkt wurde lediglich durchgeführt, wenn eine Überlegenheit der Edoxaban-Gruppe für den ersten sekundären Wirksamkeitsendpunkt gezeigt werden konnte. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Jahre) vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Patienten. Der dritte sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus „Schlaganfall, SEE und der Gesamtmortalität“. Ein Test auf Überlegenheit der Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) versus Warfarin wurde für diesen Endpunkt lediglich durchgeführt, wenn die Überlegenheit der Edoxaban-Gruppe in Bezug auf den MACE-Endpunkt gezeigt werden konnte. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Jahre) vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis des Patienten. <u>Weitere Auswertungen für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt:</u> Weitere statistische Auswertungen der auf Jahresbasis berechneten Ereignisraten wurde für jeden sekundären Wirksamkeitsendpunkt auf Basis der ITT-, mITT- und der PP-Population vorgenommen. Die Ereignisraten wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die *Hazard Ratios* wurden für jede Edoxaban-Gruppe versus Warfarin für den kombinierten Endpunkt sowie für jede Komponente im Einzelnen mit den 95 %-KI geschätzt. **Weitere Wirksamkeitsendpunkte und Analysen** Weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf der ITT-, mITT- und PP-Population ohne Korrektur auf Multiplizität analysiert. Die auf Jahresbasis berechneten Ereignisrate wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst und die *Hazard Ratios* (Edoxaban [Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg)] versus Warfarin) wurden mit 95 %-KI für die folgenden weiteren Wirksamkeitsendpunkte geschätzt: ▪ adjudizierter kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größerer Blutung und Gesamtmortalität; ▪ adjudizierter kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall (zur Behinderung führend), SEE, lebensbedrohlichen Blutungen/ICH und der Gesamtmortalität; ▪ Kombination aus adjudiziertem Schlaganfall, adjudiziertes SEE und vom Investigator berichtete TIA sowie jeder Komponente separat; ▪ vom Prüfarzt berichtete VTE, einschließlich LE und TVT, sowie jede Komponente separat. Die folgenden weiteren Wirksamkeitsereignisse wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst: ▪ Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, einschließlich Hospitalisierung aufgrund einer Blutung; ▪ Schweregrad der Schlaganfälle (modifizierte Rankin-Skala); ▪ Anzahl an adjudizierten und vom Prüfarzt berichteten Schlaganfällen und SEE (ein Patient konnte mehrere Schlaganfälle und SEE haben). **Sicherheitsanalyse** Die Sicherheitsanalyse wurde für alle Patienten der *Safety*-Population nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Sicherheitsanalyse basierte sowohl auf der *On-Treatment*-Periode als auch auf der *Overall-Study*-Periode, mit der Phase *On-Treatment*-Periode als primäre Analyse. Blutungen, die einer ärztlichen Behandlung bedurften, und Anomalien im Fall von Leberenzymwerten/ Leberfunktionsstörungen wurden vom CEC adjudiziert. Adjudizierte Sicherheitsereignisse wurden zusammen mit den vom leitenden Prüfarzt ausgewählten Sicherheitsereignissen analysiert. Alle weiteren Sicherheitsergebnisse wurden deskriptiv ausgewertet. Paarweise Vergleiche der beiden Edoxaban-Gruppen versus Warfarin wurden für adjudizierte Blutungsereignisse durchgeführt. Die auf Jahresbasis berechnete Ereignisrate und die Kaplan-Meier-Schätzer wurden zusammengefasst. Die *Hazard Ratios* für die beiden Edoxaban-Gruppen versus Warfarin mit den 95 %-KI wurden berechnet und basierten auf dem *Cox-propotional-Hazard*-Modell mit den beiden Stratifizierungsvariablen (dichotomisierter $CHADS_2$-Score und dichotomisierter Dosisanpassungs-Faktor) als Kovariablen. Für Analysen der *On-Treatment*-Periode wurde der Zählprozessansatz verwendet. Sicherheitsendpunkte und andere UE, die nach der CSED-Visite aber vor dem Zeitraum 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Studienmedikation eintraten, wurden erfasst und angemessen zusammengefasst. <u>Blutungen:</u> Blutungsereignisse wurden nach den folgenden Kategorien zusammengefasst und analysiert: ▪ größere Blutung, ▪ größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ kleinere Blutung, ▪ jegliche Blutung (alle Blutungskategorien kombiniert). Die Inzidenz von Blutungen und das Auftreten von Blutungen innerhalb der Behandlungsgruppen wurden für jede Blutungskategorie zusammengefasst. Die Ereignisraten von größeren und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen wurden anhand der *Safety*-Population für die *On-Treatment*-Periode analysiert. Die Daten wurden darüber hinaus für die *Overall-Study*-Periode bereitgestellt. Bei Patienten, die keine Blutung in der Zeit hatten, in der sie unter Risiko standen, wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis drei Tage nach der letzten Dosis, der CSED-Visite, der letzten Beurteilung des Patienten oder dem Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zensiert. Die *Hazard Ratios* wurden mit den 95 %-KI geschätzt. <u>Erhöhte Leberenzymwerte und/oder Bilirubinwerte:</u> Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT, AST) und Gesamtbilirubin wurden für verschiedene ULN (≥ 3 x ULN, ≥ 5 x ULN, ≥ 8 x ULN, ≥ 10 x ULN) nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zusammenfassungen erfolgten anhand des Ansatzes „*On-Treatment*“ sowie der Zeit von der initialen Dosis bis zur letzten verfügbaren Beobachtung unabhängig davon, ob der Patient eine Studienmedikation einnahm oder nicht. Zusätzlich wurden die Daten der *On-Treatment*-Periode plus 30 Tage untersucht und zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit einer Kombination aus anomal erhöhten Werten der AST oder ALT ≥ 3 x des ULN und Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN wurden wie folgt untersucht und zusammengefasst: ▪ Maximale ALT oder AST nach Studienbeginn ≥ 3 x ULN und maximales Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN zu jeder Zeit. Für diese Werte wurde zudem ein Streudiagramm mit maximalen ALT- oder AST-Werten zu jedem Zeitpunkt nach Studienbeginn auf der x-Achse und maximalem Gesamtbilirubin nach Studienbeginn auf der y-Achse für jeden Patienten im Verlauf der gesamten Studie mit vier Quadranten aus Linien für ALT/AST > 3 x ULN und Gesamtbilirubin > 2 x ULN beschrieben. ▪ Gesamtbilirubin nach Studienbeginn ≥ 2 x ULN innerhalb von 37 Tagen, nachdem der ALT- oder AST-Wert ≥ 3 x ULN erreicht hatte; ▪ Gesamtbilirubin nach Studienbeginn ≥ 2 x ULN innerhalb von 37 Tagen, nachdem der maximale ALT- oder AST-Wert ≥ 3 x ULN erreicht hatte. Der Anteil an Patienten innerhalb der Behandlungsgruppe und der Unterschied der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit den 95 %-KI geschätzt. Die ermittelten und von unabhängigen CEC-Leberspezialisten adjudizierten Fälle wurden zudem auf Basis der adjudizierten Ergebnisse bezüglich der Art der Leberschädigung zusammengefasst (hepatozellulär, cholestatisch, gemischt, andere), Schweregrad der Leberschädigung (leicht, mittelschwer, schwer) und Beziehung zur Studienmedikation. <u>Analyse der unerwünschten Ereignisse:</u> Im Verlauf der Behandlung aufgetretene UE umfassten nicht die Ereignisse der Wirksamkeitsendpunkte (Schlaganfall, SEE und MI)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und den primären Sicherheitsendpunkt (Blutung). Die UE wurden nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 14.1) kodiert. Jegliches UE, welches im Verlauf der Studie auftrat, wurde als UE der Studie angesehen. Die unter Behandlung (vom Referenzdatum [Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation] bis hin zur CSED-Visite) aufgetretenen UE (TEAE, engl. *treatment-emergent adverse event*) waren definiert als Ereignisse, die bei Beginn oder nach dem Beginn der Einnahme der Studienmedikation eintraten oder bereits vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation aufgetreten waren, sich aber nach der initialen Dosis der Studienmedikation verschlechterten. Im Verlauf der Behandlung aufgetretene TEAE wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Inzidenz von im Verlauf der Behandlung aufgetretenen TEAE wurde für die *Safety*-Population nach Behandlungsgruppen, nach Beziehung zur Studienmedikation und nach Schweregrad dargestellt. Häufige TEAE, die im Verlauf der Behandlung auftraten (von mindestens 5 % der Patienten in jeglicher Behandlungsgruppe berichtet), wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Inzidenz von Todesfällen, SUE, SUE in Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehend und UE, die zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führten, wurden zusammengefasst. Alle UE wurden in eine Datenauflistung eingeschlossen. <u>Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) und INR-Werte für Warfarin-Patienten:</u> Die Patienten-spezifischen prozentualen Zeiten in einem definierten therapeutischen Bereich wurden durch die Imputation von INR-Werten aus dem Zeitraum zwischen den Visiten mit Hilfe einer linearen Interpolationsmethode nach Rosendaal F.R. et al. hergeleitet. Nach Imputation der INR-Werte wurden lediglich imputierte/dokumentierte Werte für die Kalkulation der prozentualen TTR berücksichtigt, die entstanden, während der Patient unter Behandlung (mit der Studienmedikation oder innerhalb von drei Tagen nach Einnahme der Studienmedikation) stand und die nicht während der ersten sieben Tagen der initialen Dosis auftraten. Nach diesen zwei Schritten wurde die prozentuale Zeit in einem bestimmten therapeutischen Bereich durch das Zählen der Anzahl imputierter/dokumentierter INR-Werte, die in diesen therapeutischen Bereich fielen, kalkuliert und dann durch die Gesamtzahl imputierter/tatsächlicher INR-Werte geteilt. Die prozentuale Gesamtzeit in einem definierten therapeutischen Bereich wurde aus den patientenindividuellen Mittelwerten ermittelt. Die Berechnung der prozentualen Zeit in verschiedenen INR-Bereichen erfolgte für alle Warfarin-Patienten nach geografischer Region/Land anhand der *Safety*-Population (z. B. INR < 1,5, 1,5 – 2,0, < 2,0 – 3,0, > 3,0, ≥ 4, ≥ 5, ≥ 8 und 1,8 – 3,2). <u>Weiter Sicherheitsanalysen:</u> Im Rahmen der Sicherheitsanalyse wurden zudem noch die folgenden Parameter erfasst: ▪ klinische Laborparameter, ▪ EKG-Auswertungen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Vitalparameter und körperliche Untersuchungen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: ▪ Alter (≥ 75, < 75 Jahre); ▪ Geschlecht (männlich, weiblich); ▪ *$CHADS_2$*-Score (≤ 3, ≥ 4); ▪ Dosis-Anpassungsfaktor (Dosis angepasst: ja/nein) und auch nach – Körpergewicht ≤ 60 kg, > 60 kg; – ermittelte CrCl 30 bis 50 ml/min, > 50 ml/min; – Begleittherapie mit Verapamil/Chinidin bei der Randomisierung (ja/nein); ▪ VKA-naiv, VKA-vorbehandelt; ▪ Geografische Region/Land (46 Länder unterteilt in sechs Regionen: Nordamerika [Kanada, USA], Lateinamerika [Argentinien, Brasilien, Chile, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Peru], Westeuropa [Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Türkei], Osteuropa [Bulgarien, Estland, Kroatien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Ukraine], Südafrika und Asien-Pazifik [Australien, China, Indien, Japan, Korea, Neuseeland, Philippinen, Taiwan, Thailand]) ▪ Abstammung (kaukasisch; schwarz, asiatisch, andere); ▪ Ethnizität (hispanisch/Latino, nicht hispanisch/Latino) (lediglich Patienten der Vereinigten Staaten); ▪ Begleiterkrankungen (vorhergehender Schlaganfall/TIA: ja/nein; vorhergehende chronische Herzinsuffizienz: ja/nein; vorhergehender Bluthochdruck: ja/nein; vorhergehender Diabetes: ja/nein); ▪ Begleittherapie mit Aspirin (ja/nein); ▪ Begleittherapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln (Statine, andere) (ja/nein); ▪ Begleittherapie mit Angiotensin-konvertierenden Enzymen oder Angiotensin II-Rezeptorblocker-Inhibitoren (ja/nein); ▪ Begleittherapie mit Amiodaron oder Dronedaron (ja/nein); ▪ Begleittherapie mit Diuretika (ja/nein); ▪ Zentrums-spezifische INR-TTR für Warfarin-Patienten (z. B. < 60 %, ≥ 60 %, < Median, ≥ Median). Wenn möglich, wurde jede Subgruppe unter Verwendung des *Cox-proportional-Hazards*-Modells analysiert. Die Behandlungsgruppe und die beiden Stratifizierungsvariablen (dichotomisierter *$CHADS_2$*-Score und dichotomisierter Dosis-Adjustierungsfaktor) dienten als Kovariablen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flussdiagramm wird im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt 21.105 Patienten wurden randomisiert: 1. Behandlungsgruppe: Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg): N = 7.034 2. Behandlungsgruppe: Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg): N = 7.035 3. Behandlungsgruppe: Warfarin: N = 7.036 b) Insgesamt 21.026 Patienten erhielten die geplante Behandlung/Intervention: 1. Behandlungsgruppe: Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg): N = 7.002 2. Behandlungsgruppe: Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg): N = 7.012 3. Behandlungsgruppe: Warfarin: N = 7.012 c) Insgesamt 21.026 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 1. Behandlungsgruppe: Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg): N = 7.002 2. Behandlungsgruppe: Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg): N = 7.012 3. Behandlungsgruppe: Warfarin: N = 7.012
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	1. Behandlungsgruppe: Niedrigdosis-Edoxaban-Gruppe (30/15 mg): N = 7.034 Pat. CSED-Visite abgeschlossen: Ja: n = 6.250 (88,9 %); Nein: n = 784 (11,1 %) CSED-Visite nicht abgeschlossen aufgrund von – 706 (10,0 %) Todesfällen (vor Ankündigung des CSED), – 77 (1,1 %) Widerrufen der Einwilligung, – 1 (< 1,0 %) *Lost to Follow-up*. 2. Behandlungsgruppe: Hochdosis-Edoxaban-Gruppe (60/30 mg): N = 7.035 Pat. CSED-Visite abgeschlossen: Ja: n = 6.228 (88,5 %); Nein: n = 807 (11,5 %) CSED-Visite nicht abgeschlossen aufgrund von – 730 (10,4 %) Todesfällen (vor Ankündigung des CSED), – 77 (1,1 %) Widerrufen der Einwilligung, – 0 (0,0 %) *Lost to Follow-up*. 3. Behandlungsgruppe: Warfarin: N = 7.036 Pat. CSED-Visite abgeschlossen: Ja: n = 6.157 (87,5 %); Nein: n = 879 (12,5 %) CSED-Visite nicht abgeschlossen aufgrund von – 789 (11,2 %) Todesfällen (vor Ankündigung des CSED), – 90 (1,3 %) Widerrufen der Einwilligung, – 0 (0,0 %) *Lost to Follow-up*.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 19. November 2008 Letzter Patient randomisiert: 22. November 2010 Letzter Patient schloss die Studie ab: 24. Mai 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig am 24. Mai 2013.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

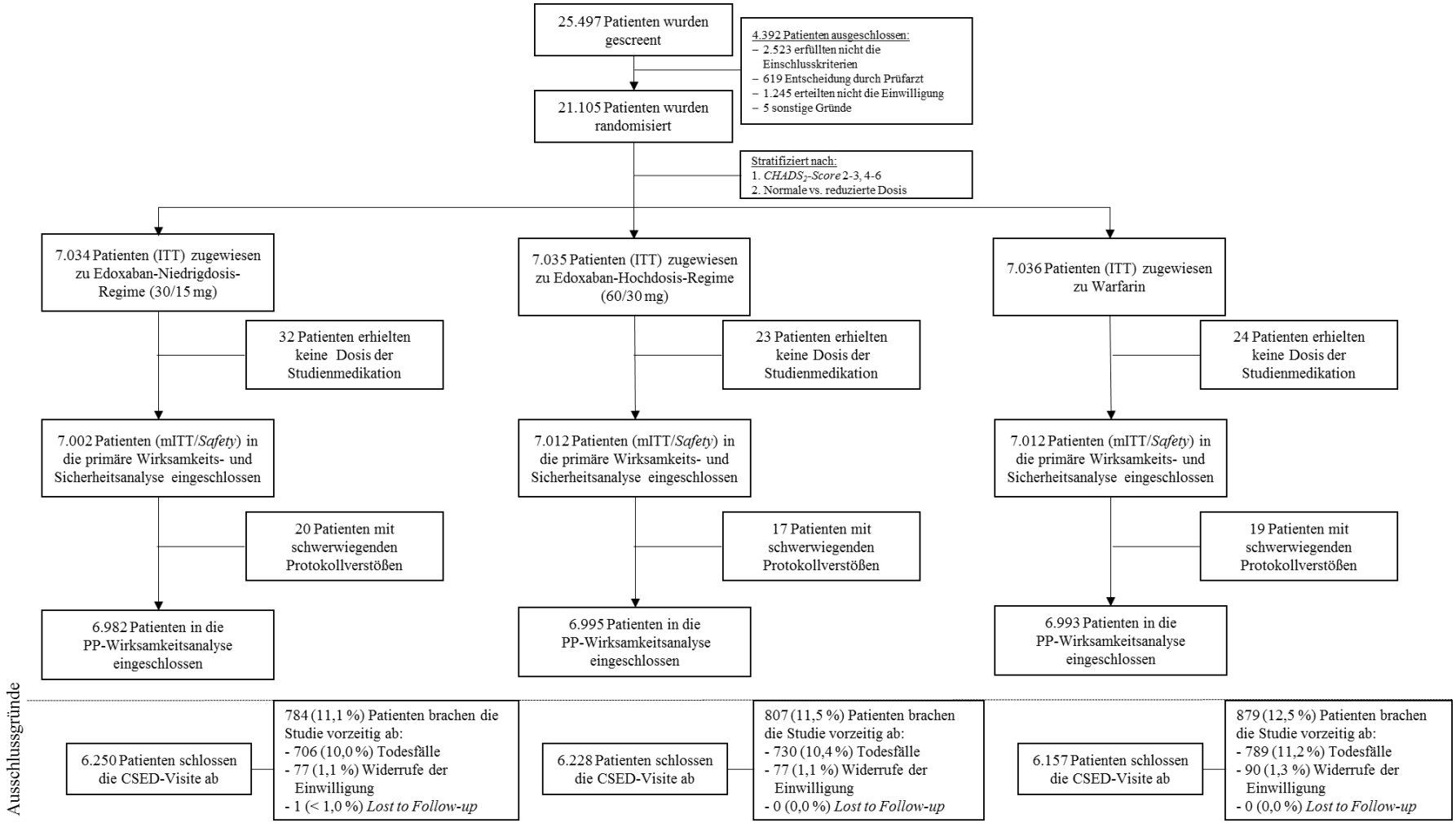


Abbildung 332: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie ENGAGE AF-TIMI 48

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176b-C-U301)>

Studie: ENGAGE AF-TIMI 48

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Multi-Center, Multi-National Study for Evaluation of Efficacy and Safety of DU-176b (Edoxaban) Versus Warfarin in Subjects with Atrial Fibrillation Effective aNticoaGulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) [Daiichi Sankyo Pharma Development 2013]	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design. (A, B, C)

1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden nach dem $CHADS_2$-Risikoscore (2 und 3 versus ≥ 4) klassifiziert und vor der Randomisierung stratifiziert. Innerhalb eines jeden Stratums wurden die Patienten nach zusätzlichen Faktoren (ermittelte CrCl ≤ 50 ml/min und ≥ 30 ml/min, geringes Körpergewicht [≤ 60 kg], Begleittherapie mit Verapamil oder Chinidin), die eine Reduktion der Edoxaban-Dosis erforderten, weiter stratifiziert. Die Randomisierung erfolgte zentral über das IXRS im Verhältnis 1:1:1 auf die Arme Edoxaban-Niedrigdosis-Regime (30/15 mg) einmal täglich, Edoxaban-Hochdosis-Regime (60/30 mg) einmal täglich und Warfarin.

Ein unabhängiger Biostatistiker (von der CRO, die für das IXRS verantwortlich war), der nicht anderweitig in das Studienteam integriert war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikationsnummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss. (A, C)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine verdeckte Gruppenzuteilung war durch die zentrale Randomisierung über das IXRS gewährleistet. Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom für das IXRS verantwortlichen Biostatistiker der Studie und der CRO ausgearbeitet. Ein unabhängiger Biostatistiker (von der CRO, die für das IXRS verantwortlich war), der nicht anderweitig in das Studienteam integriert war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikationsnummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung war gewährleistet. Die verblindete Behandlung erfolgte mittels der *Double-Dummy*-Methode. Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugeteilt wurden, erhielten aktives Warfarin plus ein *Placebo-to-match*-Edoxaban. Patienten, die den Edoxaban-Gruppen zugeteilt wurden, erhielten aktives Edoxaban und ein *Placebo-to-match*-Warfarin, um die Verblindung der Behandlungszuteilung aufrecht zu erhalten. Weder die Patienten noch die Prüfärzte oder das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung der Warfarin-Behandlung und der INR-Messungen wurden mit Hilfe der vom Sponsor bereitgestellten, verschlüsselten *Point-of-Care* (POC)-Geräten in allen Studienzentren gewährleistet. Die Prüfärzte nutzten das Internet oder riefen das zentrale IXRS an und gaben einen sechsstelligen Code an, der über das POC-Gerät angegeben wurde. Daraufhin stellte das IXRS dem Prüfarzt die INR-Werte basierend auf dem sechsstelligen Code zur Verfügung. Die Prüfärzte erhielten für Patienten der Edoxaban-Gruppen einen INR-„Scheinwert“ basierend auf dem Algorithmus zur Simulierung von INR-Werten. Die Prüfärzte erhielten die aktuellen INR-Werte für die Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugeteilt wurden.

Die Messung der INR des Patienten und die nicht verblindete Berichterstattung der INR waren im Verlauf der Behandlungsphase nicht gestattet, außer medizinische Umstände verlangten nach der tatsächlichen INR. Sofern der Zustand des Patienten die Kenntnis der tatsächlichen INR erforderte, was zu einer Entblindung des Prüfarztes, anderem Studienpersonal und/oder dem Patienten führte, so musste der Prüfarzt die *Thrombolysis-in-Myocardial-Infarction* (TIMI)-Hotline anrufen, um die Situation mit einem zur Verfügung stehenden und mit dem Studienprotokoll vertrauten Kardiologen zu diskutieren, bevor die INR unverblindet gemessen wurde. (A, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Weder die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Die Aufrechterhaltung der Verblindung der Warfarin-Behandlung und der INR-Messungen wurden mit Hilfe der vom Sponsor bereitgestellten, verschlüsselten *Point-of-Care* (POC)-Geräte in allen Studienzentren gewährleistet. Patienten, die den Edoxaban-Gruppen zugewiesen worden waren, erhielten ein *Placebo-to-match*-Warfarin, und die Prüfärzte erhielten einen INR-„Scheinwert“ für diese Patienten basierend auf dem Algorithmus zur Simulierung von INR-Werten. Die Prüfärzte

erhielten die aktuellen INR-Werte für die Patienten, die der Warfarin-Gruppe zugeteilt wurden, jedoch wussten die Prüfärzte nicht, welcher Patient in welcher Randomisierungsgruppe war. (A, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design. Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt, und die Randomisierung wurde angemessen durchgeführt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter verblindeten Bedingungen. Das unabhängige und studienspezifische CEC prüfte und adjudizierte unter Verblindung die Ereignisse aller präspezifizierten Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte.(A, B, C)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Das adjudizierende CEC ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- kardiovaskulär bedingter Tod,
- Tod aufgrund eines Malignoms,
- nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das adjudizierende CEC ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- kardiovaskulär bedingter Tod,
- Tod aufgrund eines Malignoms,
- nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, Notizen des Prüfarztes, Ergebnissen einer Autopsie und weiterer klinischer Werte, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannter Ursache)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip

wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall (ischämisch)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, Notizen des Prüfarztes, Ergebnissen einer Autopsie und weiterer klinischer Werte, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (ischämisch)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall (hämorrhagisch)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierteunter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, Notizen des Prüfarztes, Ergebnissen einer Autopsie und weiterer klinischer Werte, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können. (A, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (hämorrhagisch)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall (zur Behinderung führend)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Der Prüfarzt teilte einen klassifizierten zu einer Behinderung führenden Schlaganfall nach dem modifizierten Rankin-Score (Abstufung von 3-5) bei der nächsten vorgesehenen Studienvisite 1-4 Monate nach dem Ereignis ein. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall (zur Behinderung führend)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Systemisches embolisches Ereignis (SEE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC prüfte und adjudizierte alle Fälle vermuteter systemischer embolischer Ereignisse unter verblindeten Bedingungen. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Systemisches embolisches Ereignis“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische

und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Myokardinfarkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC prüfte und adjudizierte alle Fälle vermuteter Myokardinfarkte unter verblindeten Bedingungen. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: TIA

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Jedes Ereignis, das nach den Definitionen des Protokolls eines TIA entsprach, wurde durch ein CEC mittels den vorliegenden bildgebenden Darstellungen des Gehirns (auf eine neue ischämische Hirnverletzung hin) adjudiziert. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TIA“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, Notizen des Prüfarztes, Ergebnissen einer Autopsie und weiterer klinischer Werte, ob ein Schlaganfall vorlag, da sich bei einem Schlaganfall unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder manifestieren können.

Das CEC prüfte und adjudizierte alle Fälle vermuteter systemischer embolischer Ereignisse unter verblindeten Bedingungen. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende

Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, ob ein systemisches embolisches Ereignis oder ein Schlaganfall vorlag. (A)

Das CEC ordnete alle Todesfälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- kardiovaskulär bedingter Tod,
- Tod aufgrund eines Malignoms,
- nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder Gesamtmortalität“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender Verfahren, ob ein Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis vorlag. (A)

Das CEC ordnete alle Todesfälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- kardiovaskulär bedingter Tod,
- Tod aufgrund eines Malignoms,
- nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder kardiovaskuläre Mortalität“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC prüfte und adjudizierte alle Ereignisse, die als „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis“ eingestuft worden waren, unter verblindeten Bedingungen. (A, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Größere Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Intrakranielle größere Blutung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Größere nicht gastrointestinale Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Größere gastrointestinale Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Klinisch relevante nicht größere Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte alle Blutungen, die eine medizinische Versorgung erforderten, unter verblindeten Bedingungen.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine randomisierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design. Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt, und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter verblindeten Bedingungen. (A, B, C)

Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Prüfärzte, die Patienten noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die Sicherheit (unerwünschte Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis oder MACE) unter nicht verblindeten Bedingungen. Ein unabhängiger Statistiker, der nicht anderweitig an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die notwendigen Berichte für das DMC gemäß DMC-Charta vor. Alle Unterlagen wurden durch das DMC bis zur Entblindung der Studie vertraulich behandelt. Daher war die verblindete Erhebung des Endpunkts sichergestellt. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität (kombinierter Endpunkt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde im *Double-Dummy*-Design durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung.

Das CEC adjudizierte unter verblindeten Bedingungen anhand bildgebender, diagnostischer und therapeutischer Verfahren, ob ein Schlaganfall, ein systemisches embolisches Ereignis, oder eine größere Blutung vorlag. (A, C)

Das CEC ordnete alle Todesfälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- kardiovaskulär bedingter Tod,
- Tod aufgrund eines Malignoms,
- nicht kardiovaskulärer Tod/Tod, der nicht durch ein Malignom bedingt ist. (A, C)

Der Grund für den Eintritt des Todes wurde anhand der zugrundeliegenden Erkrankung ermittelt, welche zum Tode führte, und nicht anhand der direkten Todesart. Bei sämtlichen Todesfällen wurde von einer kardiovaskulären Ursache ausgegangen, außer es konnte eindeutig eine maligne oder nicht kardiovaskuläre Ursache nachgewiesen werden. Im CEC Charter wurden die verwendeten Kategorien exakt definiert, sodass nicht von Doppelzählungen innerhalb der Kategorien auszugehen ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaganfall, systemisches embolisches Ereignis, größere Blutung oder Gesamtmortalität (kombinierter Endpunkt)“ wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.