Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Edoxaban (Lixiana®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.07.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **19**
Abkürzungsverzeichnis ... **30**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **34**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 35
4.2 Methodik ... 81
4.2.1 Fragestellung ... 81
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 82
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 87
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 87
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 87
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 89
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 90
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 91
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 94
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 94
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 95
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 102
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 103
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 105
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 115
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 117
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 117
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 120
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 123
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 126
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 152
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 153
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 155
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Mortalität“ - RCT ... 155
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ - RCT ... 172
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 208
4.3.1.3.1.4 Endpunkt „*Net Clinical Outcome*“ - RCT ... 287
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 291

4.3.1.3.2.1 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 292
4.3.1.3.2.2 Interaktionstests ... 292
4.3.1.3.2.3 Im Studienbericht dargestellte a priori definierte Subgruppenanalysen ... 367
4.3.1.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT ... 470
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 490
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 509
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 509
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 509
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 509
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 510
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 510
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 512
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 513
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 513
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 513
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 514
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 514
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 515
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 515
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 516
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 517
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 517
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 518
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 518
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 521
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 550
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 550
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 550
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 550
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 551
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 551
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 553
4.7 Referenzliste ... 555
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 561
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 568

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 573
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 575
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 594
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 618

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 36

Tabelle 4-2: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE 42

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von HOKUSAI-VTE Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlag 66

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien 82

Tabelle 4-5: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ mit jeweiligem Anteil an Patienten in der ITT-Population 112

Tabelle 4-6: Länder mit Zugehörigkeit zur Subgruppenkategorie „Rest“ mit jeweiligem Anteil an Patienten in der ITT-Population 113

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-13: Begleitmedikation von Interesse, welche nach initialer Dosis der Studienmedikation in der *Safety*-Population und der *Overall-Study*-Periode eingenommen wurde 132

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz vs. Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT vs. TVT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg vs. > 60 kg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppen „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja vs. nein) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppen „Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mortalität 153

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität 153

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sicherheit und *Net Clinical Outcome* 154

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ 156

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 157

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 158

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ 160

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 161

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 162

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „VTE-bedingte Mortalität“ 164

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 165

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 166

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Tödliche Blutung“ 168

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tödliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Tödliche Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 169

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Tödliche Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 170

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ ... 172

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 174

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 175

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ ... 178

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 179

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 180

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 181

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Tiefe Venenthrombose“ ... 183

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 184

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 185

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödlicher Schlaganfall“ ... 187

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 188

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 189

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ ... 191

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 192

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 193

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ 195

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 196

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 197

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ 199

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 200

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)... 201

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ 204

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 204

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 205

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 206

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung“..... 208

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 209

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 210

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“ 212

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 213

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 214

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ 216

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 217

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 218

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ 220

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 221

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 222

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Größere gastrointestinale Blutung“ 224

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 225

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 226

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ 228

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 229

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 230

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ 232

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 233

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 234

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ ... 236

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 236

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 237

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 238

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ ... 240

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 241

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 242

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 243

Tabelle 4-111: Operationalisierung des Endpunkts „Jegliche Blutung“ ... 245

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 246

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 247

Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ... 249

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 249

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 251

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“ ... 253

Tabelle 4-118: 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 254

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Epistaxis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 256

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 256

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 258

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Mund-/Pharynxblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 259

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Kutane Weichteilgewebsblutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 261

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 261

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Vaginale Blutung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 263

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Blutung an der Punktionsstelle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 264

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 266

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Ausschlag (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 266

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Abnormaler Leberfunktionstest (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 268

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 268

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 270

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 270

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Juckreiz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 272

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 272

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 274

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „INR erhöht (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 275

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 277

Tabelle 4-138: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ... 279

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 280

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 281

Tabelle 4-141: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ... 283

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 283

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 285

Tabelle 4-144: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ ... 287

Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 288

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 289

Tabelle 4-148: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen ... 293

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min vs. > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 300

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 301

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 302

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 302

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome-Analyse) ... 303

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 304

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 305

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 306

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 307

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 308

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 309

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 310

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 311

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 312

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 313

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 314

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 315

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 316

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 317

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse) 318

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 319

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse) 320

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (dichotome Analyse) 321

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) . 322

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 323

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 324

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 325

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 326

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - dichotome Analyse 327

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 328

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 329

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 330

Tabelle 4-181: 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) 331

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 332

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 332

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 333

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 334

Tabelle 4-186: 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) 335

Tabelle 4-187: 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) 336

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 337

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 338

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 339

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 340

Tabelle 4-192: 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) 341

Tabelle 4-193: 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) 341

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 342

Tabelle 4-195: 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) 343

Tabelle 4-196: 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) 344

Tabelle 4-197: 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) 345

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 346

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 347

Tabelle 4-200: 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) 348

Tabelle 4-201: 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 (*Time-to-Event*-Analyse) 349

Tabelle 4-202: 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) 349

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 350

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 350

Tabelle 4-205: 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) 351

Tabelle 4-206: 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) 352

Tabelle 4-207: 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) 353

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 354

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 355

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 356

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 357

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 358

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 359

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 360

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 361

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 362

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 363

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 364

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 365

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) ... 366

Tabelle 4-221: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ (Time-to-Event-Analyse) ... 367

Tabelle 4-222: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ (Time-to-Event-Analyse) ... 370

Tabelle 4-223: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ (Time-to-Event-Analyse) ... 372

Tabelle 4-224: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von HOKUSAI-VTE Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen ... 477

Tabelle 4-225: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE ... 495

Tabelle 4-226: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 510

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 510

Tabelle 4-228: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 511

Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 511

Tabelle 4-230: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 512

Tabelle 4-231: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 514

Tabelle 4-232: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 514

Tabelle 4-233: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 515

Tabelle 4-234: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 516

Tabelle 4-235: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE 526

Tabelle 4-236: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 550

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOKUSAI-VTE 594

Tabelle 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HOKUSAI-VTE 619

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b] ... 98
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
Abbildung 3: Studienaufnahme, Randomisierung und mITT- bzw. PP-Analyse in der Studie HOKUSAI-VTE ... 149
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ... 159
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ ... 163
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ ... 167
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tödliche Blutung“ ... 171
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ ... 176
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ ... 182
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ ... 186
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ ... 190
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ ... 194
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ ... 198
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ ... 202
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ ... 207
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung“ ... 211
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ ... 215
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ ... 219
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ ... 223
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ ... 227
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ ... 231
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ ... 235

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ 239

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ 244

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ 290

Abbildung 26: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 375

Abbildung 27: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 376

Abbildung 28: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 377

Abbildung 29: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 377

Abbildung 30: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 378

Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 378

Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 379

Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 380

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 381

Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich[< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 381

Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 382

Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 383

Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 384

Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 384

Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin oder Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 385

Abbildung 41: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 386

Abbildung 42: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 387

Abbildung 43: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (anatomisches Ausmaß des LE-Index) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 387

Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Schweregrad der Lungenembolie gemessen/evaluiert anhand des Level des Biomarkers NT-proBNP und Schweregrad der Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 388

Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung [0–5 Tage, > 5 Tage]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 389

Abbildung 46: *Forest-Plots* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – PP-Population und *On-Treatment*-Periode .. 391

Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 393

Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode .. 394

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 394

Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 395

Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 395

Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 396

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode .. 397

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 398

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 398

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 399

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode .. 400

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode .. 401

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode 401

Abbildung 60: *Forest-Plots* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 403

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 404

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* +30 Tage-Periode 405

Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 405

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 406

Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 406

Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 407

Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 408

Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 409

Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 409

Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 410

Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 411

Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 412

Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 412

Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 413

Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30-Tage Periode 414

Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 415

Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (anatomisches Ausmaß des LE-Index) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 416

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Schweregrad der Lungenembolie gemessen/evaluiert anhand des Biomarkers NT-proBNP und Schweregrad der Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 416

Abbildung 79: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung [0–5 Tage, > 5 Tage]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und Treatment + 30 Tage-Periode 417

Abbildung 80: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 418

Abbildung 81: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 419

Abbildung 82: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 419

Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 420

Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode . 420

Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 421

Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 422

Abbildung 87: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Rasse und medizinische Vorgeschichte) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 423

Abbildung 88: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 424

Abbildung 89: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 424

Abbildung 90: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den

Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 425

Abbildung 91: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 426

Abbildung 92: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 426

Abbildung 93: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 427

Abbildung 94: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 427

Abbildung 95: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (fragile Patienten) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 428

Abbildung 96: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 429

Abbildung 97: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 430

Abbildung 98: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [< 60 %, ≥ 60 %] und Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 430

Abbildung 99: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 431

Abbildung 100: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 432

Abbildung 101: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 433

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch

relevante nicht größere Blutung nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode 434

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 435

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 436

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Rasse und medizinische Vorgeschichte) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 437

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 438

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 439

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen] und initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 440

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 441

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 442

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 443

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 444

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 445

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 446

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 447

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode 448

Abbildung 117: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 450

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 451

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 451

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 452

Abbildung 121: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 452

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 453

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation bei Randomisierung [IXRS] und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 454

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 455

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 456

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 457

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 458

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 459

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 459

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 460

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode 460

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 461

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 462

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 462

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 463

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 463

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 464

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 465

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 466

Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 466

Abbildung 141: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 467

Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 468

Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 469

Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode 469

Abbildung 145: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie HOKUSAI-VTE 617

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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)
ARR	*Absolute Risikoreduktion*
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	*Area Under the Curve*
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
CABG	*Coronary Artery Bypass Graft* (Koronararterien-Bypassoperation)
CEC	*Clinical Events Committee*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COX-1	*Cyclooxygenase-1*
COX-2	*Cyclooxygenase-2*
CrCl	*Creatinine Clearance* (Kreatinin Clearance)
CRO	*Contract Research Organization*
CSR	*Clinical Study Report*
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	*Data Monitoring Committee*
eCRF	*electronic Case Report Form*
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica dataBASE*
EOR	*End of Randomization (date)*
EOT	*End of Treatment (date)*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	**Bedeutung**
h	Stunde
HR	*Hazard Ratio*
ICF	Informed Consent Form
ICTOM	*The International Clinical Trial Organization and Management Organization*
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 Interactive voice/web response system*
JEC	*Joint Executive Committee*
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KRNG	Klinisch relevante nicht größere (Blutung)
LE	Lungenembolie
MACE	*Major Adverse Cardiovascular Events*
max.	maximal
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
mITT	*Modified Intention To Treat*
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n. b.	nicht berechenbar
NM	Niedermolekular
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-VKA orale Antikoagulanzien
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NT-ProBNP	*N-Terminal-pro Brain Natriuretic Peptide*
OR	*Odds Ratio*

Abkürzung	**Bedeutung**
PCI	*Perkutane Koronar-Intervention*
P-gp	P-Glykoprotein
POC	*Point-of-Care*
POC	*Point-of-Care*
PP-Population	*Per-Protocol*-Population
PT	*Preferred Terms*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RR	Relatives Risiko
SAP	*Statistical Analysis Plan* (Statistischer Analyseplan)
SEE	Systemisches embolisches Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
SMCC	*Study Management and Coordination Committee*
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBL	Totales Bilirubin
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Event*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTR	*Time in Therapeutic Range* (Zeit im therapeutischen Bereich)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UFH	unfraktioniertes Heparin
ULN	*Upper Limit of Normal*
URL	*Upper Reference Limit*
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vs.	versus

Abkürzung	**Bedeutung**
VTE	Venöse Thromboembolie
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 Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

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

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, kontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design zu Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban bei erwachsenen Patienten mit einer venösen Thromboembolie (VTE) einschließlich einer tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) identifiziert. Zusätzlich zu den im vollständigen 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)	Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
E3	Intervention	Edoxaban gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Vitamin-K-Antagonisten
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtmortalität • Kardiovaskuläre Mortalität • VTE-bedingte Mortalität • Tödliche Blutung **Morbidität und kombinierte Endpunkte** • Symptomatisches VTE-Rezidiv • LE mit/ohne TVT • TVT • Nicht tödlicher Schlaganfall • Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis (SEE) • Nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) • Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität • Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) **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 • Jegliche 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 ***Net Clinical Outcome*** • Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität
E6	Studiendauer	≥ 3 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 Gemeinsamen Bundesausschuss (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 Ratios* (HR) sowie für die Hauptendpunkte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *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“, „Diagnose bei Vorstellung“, „Körpergewicht“, „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“, „Kreatinin-Clearance“ sowie „Dosisadjustierung bei Randomisierung“. Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Darstellung der Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte im Fall eines Hinweises auf ($p > 0{,}05$–$p \leq 0{,}2$) oder eines Beleges für ($p \leq 0{,}05$) 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) 2015b] 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 randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie (HOKUSAI-VTE) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erforderlich. Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine Studie in die Nutzenbewertung einfließt, die den Einschlusskriterien entspricht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie HOKUSAI-VTE ist eine randomisierte, kontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban gegenüber Warfarin bei Patienten mit einer VTE einschließlich einer TVT und LE nach Initialbehandlung mit (NM) Heparin. Die Studie umfasst eine Patientenpopulation von insgesamt 8.292 Patienten, welche per Randomisierung 1:1 den beiden Behandlungsgruppen Edoxaban (4.143 Patienten) und Warfarin (4.149 Patienten) zugeteilt wurden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30-50 ml/min), einem geringen Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Komedikation mit bestimmten P-gp-Inhibitoren (zum Zeitpunkt der Randomisierung: Chinidin, Verapamil; während der Studie: Chinidin, Verapamil, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol), konnte die Dosierung von Edoxaban 60 mg auf 30 mg halbiert werden. Die multinationale Studie wurde in 37 Ländern und 439 Studienzentren durchgeführt. Das Studiendesign der HOKUSAI-VTE-Studie ermöglichte eine flexible Anpassung der Behandlungsdauer. Der Behandlungserfolg wurde bei den Studienvisiten überprüft und die Behandlung des Patienten unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber den individuellen Risiken gegebenenfalls angepasst. Daher waren individuelle Behandlungsdauern von drei (Mindeststudiendauer), sechs oder zwölf Monaten möglich. Unabhängig von ihrer tatsächlichen Behandlungsdauer wurden alle Patienten für insgesamt zwölf Monate weiter beobachtet und der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach zwölf Monaten ausgewertet. Für die Bewertung der Sicherheitsendpunkte wurde die *On-Treatment-Periode* (Behandlung + 3 Tage) zugrunde gelegt.

In der vorliegenden Studie wurde der Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (tiefe Venenthrombose, tödliche oder nicht tödliche Lungenembolie)“ als primäres Wirksamkeitskriterium sowie der Endpunkt „Klinisch relevante Blutung“, definiert als größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung, als primärer Sicherheitsparameter betrachtet.

Daneben wurden die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, „VTE-bedingte Mortalität“, „Tödliche Blutung“, „LE ± TVT“, „Tiefe Venenthrombose“, „Nicht tödlicher Schlaganfall“, „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“, „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“, „Blutungen“, „Sicherheit“ und „*Net Clinical Outcome*“ erfasst.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Basis des Designs, der verblindeten Zuteilung, 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 der ZVT zeigten sich hinsichtlich der adjudizierten Blutungen und der unerwünschten Ereignisse.

Für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ ergab sich für Patienten unter Edoxaban gegenüber den Patienten einer Warfarin-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil. Die *Hazard Ratio* betrug 0,46 (95 %-KI [0,22; 0,96]) mit einem p-Wert von p = 0,04. Dieses Ergebnis wurde durch das Relative Risiko (RR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03), die *Odds Ratio* (OR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03) sowie die Absolute Risikoreduktion (ARR = -0,29 (95 %-KI [-0,56; -0,02]), p = 0,03) gestützt.

Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“. Die statistische Signifikanz konnte sowohl in der *Time-to-Event*-Analyse (HR = 0,85 (95 %-KI [0,74; 0,98]), p = 0,03) als auch in der dichotomen Datenauswertung (RR = 0,86 (95 %-KI [0,75; 0,99]), p = 0,03; OR = 0,85 (95 %-KI [0,73; 0,99]), p = 0,03; ARR = -1,35 (95 %-KI [-2,59; -0,11]), p = 0,03) gezeigt werden.

Auch in Bezug auf die „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ profitierten die Patienten unter einer Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten der Warfarin-Gruppe mit einer *Hazard Ratio* von 0,87 (95 %-KI [0,76; 0,99]) und einem p-Wert von p = 0,04. Im Rahmen der dichotomen Datenauswertung konnte dieser Behandlungsunterschied bestätigt werden (RR = 0,88 (95 %-KI [0,775; 0,998]), p = 0,0458; OR = 0,87 (95 %-KI [0,752; 0,997]), p = 0,0458; ARR = -1,35 (95 %-KI [-2,67; -0,03]), p = 0,05).

In der vorliegenden Studie zum Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin traten in der Edoxaban-Behandlungsgruppe circa 1,6 % weniger klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen auf (ARR = -1,55 (95 %-KI [-2,66; -0,44]), p = 0,006). Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban konnte auch hinsichtlich der weiteren Effektmaße gezeigt werden (HR = 0,80 (95 %-KI [0,68; 0,94]), p = 0,006; RR = 0,80 (95 %-KI [0,69; 0,94]), p = 0,006; OR = 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,94]), p = 0,006).

Die Überlegenheit der Therapie mit Edoxaban hinsichtlich der Blutungsereignisse konnte auch für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ gezeigt werden. Unter Edoxaban ist das Risiko um 3,5 % (ARR = -3,45 (95 %-KI [-5,34; -1,56]), p = 0,0004) gesenkt eine Blutung zu erleiden. Dieses Ergebnis wurde anhand des Relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]), p = 0,0004) und des *Odds Ratios* (OR = 0,84 (95 %-KI [0,76; 0,92]), p = 0,0004) bekräftigt.

Edoxaban senkte jedoch nicht nur das Blutungsrisiko, sondern zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Warfarin auch ein um 2,1 % (ARR = -2,11 (95 %-KI [-4,04; -0,19]), p = 0,03) geringeres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Auch die Effektmaße Relatives Risiko (RR = 0,97 (95 %-KI [0,95; 0,997]), p = 0,03) und *Odds Ratio* (OR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,99]), p = 0,03) ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Edoxaban-Therapie.

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

Subgruppen

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 Subgruppenanalysen eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Hinsichtlich des Merkmals „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ zeigten sich acht Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten. Hierbei fällt auf, dass alle Hinweise auf oder Belege für Interaktionen ausschließlich bei Sicherheitsendpunkten auftraten. Bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ waren signifikante Unterschiede ausschließlich innerhalb der Merkmalsausprägung „Dosisadjustierung bei Randomisierung: Ja“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban zu beobachten. Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban einmal täglich wird bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren für ein Blutungsereignis empfohlen: moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ bis ≤ 50 ml/min), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg), Begleitmedikation mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Diese Dosisreduktion wird empfohlen, um eine erhöhte Edoxaban Plasmakonzentration zu vermeiden und ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko zu verhindern. Im Gegensatz dazu wird die Dosierung bei Vitamin-K-Antagonisten allein über die INR-Einstellung kontrolliert, unabhängig von Komborbidität, Gewicht und Komedikationen. Dies kann die bei dosisadjustierten Patienten beobachtete Überlegenheit der Edoxaban-Therapie gegenüber Warfarin-Patienten hinsichtlich Blutungen erklären.

Tabelle 4-2: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35]	p = 0,63	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35] 1,07 [0,84; 1,36] 0,20 [-0,56; 0,96]	p = 0,61 p = 0,61 p = 0,61	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,15 [0,55; 2,42]	p = 0,71	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,16 [0,55; 2,43] 1,16 [0,55; 2,43] 0,05 [-0,20; 0,30]	p = 0,70 p = 0,70 p = 0,70	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
VTE-bedingte Mortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74]	p = 0,90	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74] 1,04 [0,62; 1,75] 0,03 [-0,33; 0,38]	p = 0,89 p = 0,89 p = 0,89	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tödliche Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65]	p = 0,32	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65] 0,60 [0,22; 1,65] -0,10 [-0,29; 0,09]	p = 0,32 p = 0,32 p = 0,32	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität						
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14]	p = 0,40	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,91 [0,72; 1,14] 0,90 [0,71; 1,15] -0,33 [-1,11; 0,44]	p = 0,40 p = 0,40 p = 0,40	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) – Auswertung in der mITT-Population						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,70; 1,13]	p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,71; 1,12] 0,89 [0,70; 1,13] -0,39 [-1,16; 0,39]	p = 0,33 p = 0,33 p = 0,33	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25]	p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25] 0,92 [0,67; 1,25] -0,17 [-0,76; 0,43]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tiefe Venenthrombose						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23]	p = 0,44	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23] 0,87 [0,62; 1,23] -0,21 [-0,76; 0,33]	p = 0,44 p = 0,44 p = 0,44	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödlicher Schlaganfall						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27]	p = 0,31	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27] 0,77 [0,47; 1,28] -0,19 [−0,56; 0,18]	p = 0,31 p = 0,31 p = 0,31	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b.	n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,10 [0,59; 2,05]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,11 [0,60; 2,06] 1,11 [0,59; 2,06] 0,05 [-0,25; 0,35]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,84; 1,21]	p = 0,93	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,85; 1,21] 1,01 [0,84; 1,22] 0,06 [-0,93; 1,04]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,60; 1,19]	p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,61; 1,19] 0,85 [0,60; 1,19] -0,26 [-0,80; 0,28]	p = 0,34 p = 0,34 p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit						
Größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,70 1,30] 0,95 [0,69; 1,31] -0,10 [-0,68; 0,49]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Intrakranielle größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,46 [0,22; 0,96]	p = 0,04	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,45 [0,22; 0,96] 0,45 [0,22; 0,96] -0,29[-0,56; -0,02]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57]	p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57] 1,10 [0,77; 1,58] 0,15 [-0,38; 0,67]	p = 0,58 p = 0,58 p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08]	p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08] 0,73 [0,49; 1,08] -0,39 [-0,87; 0,10]	p = 0,11 p = 0,11 p = 0,11	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,56 [0,89; 2,73]	p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,55 [0,89; 2,72] 1,56 [0,89; 2,73] 0,27 [-0,07; 0,61]	p = 0,12 p = 0,12 p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98]	p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,86 [0,75; 0,99] 0,85 [0,73; 0,99] -1,35 [-2,59; -0,11]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**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**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,68; 0,94]	p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,69; 0,94] 0,79 [0,67; 0,94] -1,55 [-2,66; -0,44]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,75; 1,36]	p = 0,94	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,76; 1,35] 1,01 [0,75; 1,36] 0,03 [-0,60; 0,66]	p = 0,93 p = 0,93 p = 0,93	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99]	p = 0,04	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,775; 0,998]* 0,87 [0,75; 1,00] *0,87 [0,752; 0,997]* -1,35 [-2,67; -0,03]	p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Jegliche Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	993 (24,1)	4.122	1.136 (27,6)	0,87 [0,81; 0,94] 0,84 [0,76; 0,92] -3,45 [-5,34; -1,56]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	2.951 (71,7)	4.122	3.041 (73,8)	0,97 [0,95; 1,00] *0,97 [0,946; 0,997]* 0,90 [0,82; 0,99] -2,11 [-4,04; -0,19]	p = 0,03 *p = 0,0312* p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	654 (15,9)	4.122	678 (16,5)	0,97 [0,88; 1,07] 0,96 [0,85; 1,08] -0,57 [-2,16; 1,02]	p = 0,49 p = 0,49 p = 0,49	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	195 (4,7)	4.122	185 (4,5)	1,06 [0,87; 1,28] 1,06 [0,86; 1,30] 0,25 [-0,66; 1,15]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Net Clinical Outcome						
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,86; 1,18] 1,01 [0,85; 1,19] 0,03 [-1,05; 1,12]	p = 0,95 p = 0,95 p = 0,95	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

a: Die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts „Symptamatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ wurde ergänzend anhand der im Studienbericht primär geplanten Analyse in der mITT-Population dargestellt.
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; mITT = *Modified intention to Treat*; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von HOKUSAI-VTE Edoxaban vs. Warfarin, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlag

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Gesamtmortalität			
Kreatinin-Clearance (*Time-to-Event*- Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	HR = 0,88 [0,51; 1,54], p = 0,67 HR = 1,56 [1,03; 2,35], p = 0,03 HR = 0,85 [0,59; 1,24], p = 0,40	0,09 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,88 [0,52; 1,50], p = 0,64 OR = 0,87 [0,48; 1,57], p = 0,64 ARR = -1,36 [-7,03; 4,31], p = 0,64 RR = 1,56 [1,05; 2,33], p = 0,03 OR = 1,60 [1,05; 2,44], p = 0,03 ARR = 2,38 [0,27; 4,48], p = 0,03 RR = 0,86 [0,59; 1,24], p = 0,41 OR = 0,85 [0,58; 1,25], p = 0,41 ARR = -0,31 [-1,04; 0,42], p = 0,41	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
VTE-bedingte Mortalität			
Geschlecht (*Time-to-Event*-Analyse)	männlich weiblich	HR = 0,50 [0,22; 1,17], p = 0,11 HR = 1,74 [0,86; 3,55], p = 0,12	0,03 (Beleg)
Diagnose bei Vorstellung (*Time-to-Event*-Analyse)	LE ± TVT nur TVT	HR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 HR = 1,87 [0,83; 4,19], p = 0,13	0,05 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	männlich weiblich	RR = 1,75 [0,86; 3,54], p = 0,12 OR = 1,75 [0,86; 3,57], p = 0,12 ARR = 0,38 [-0,10; 0,85], p = 0,12 RR = 0,50 [0,22; 1,17], p = 0,11 OR = 0,50 [0,21; 1,17], p = 0,11 ARR = -0,45 [-0,99; 0,09], p = 0,10	RR = 0,02 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse)	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 OR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 ARR = -0,41 [-1,06; 0,24], p = 0,22 RR = 1,88 [0,84; 4,21], p = 0,13 OR = 1,89 [0,84; 4,24], p = 0,12 ARR = 0,32 [-0,08; 0,72], p = 0,12	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,05 (Beleg) ARR = 0,06 (Hinweis)
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)			
Alter (*Time-to-Event*- Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,99 HR = 0,52 [0,27; 1,00], p = 0,05	0,05 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-Event*- Analyse)	ja nein	HR = 0,53 [0,28; 1,00], p = 0,05 HR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,97	0,07 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (*Time-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	HR = 0,38 [0,15; 0,96], p = 0,04 HR = 0,66 [0,39; 1,09], p = 0,10 HR = 1,05 [0,78; 1,40], p = 0,77	0,06 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,00 [0,78; 1,28], p = 0,98 OR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,98 ARR = -0,01 [-0,84; 0,82], p = 0,98 RR = 0,50 [0,27; 0,95], p = 0,04 OR = 0,49 [0,26; 0,95], p = 0,03 ARR = -2,44 [-4,66; -0,22], p = 0,03	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,05 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,52 [0,28; 0,97], p = 0,04 OR = 0,50 [0,26; 0,97], p = 0,04 ARR = -3,41 [-6,56; -0,26], p = 0,03 RR = 1,00 [0,78; 1,28], p = 0,99 OR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,99 ARR = -0,01 [-0,80; 0,78], p = 0,99	RR = 0,05 (Hinweis) OR = 0,05 (Hinweis) 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 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,40 [0,16; 1,01], p = 0,05 OR = 0,38 [0,15; 1,00], p = 0,05 ARR = -3,96 [-7,78; -0,13], p = 0,04 RR = 0,65 [0,39; 1,07], p = 0,09 OR = 0,64 [0,38; 1,07], p = 0,09 ARR = -1,49 [-3,19; 0,21], p = 0,09 RR = 1,05 [0,79; 1,39], p = 0,76 OR = 1,05 [0,78; 1,41], p = 0,76 ARR = 0,15 [-0,78; 1,08], p = 0,76	RR = 0,05 (Hinweis) OR = 0,05 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (Time-to-Event-Analyse)			
Alter (*Time-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,05 [0,75; 1,47], p = 0,77 HR = 0,41 [0,17; 0,98], p = 0,05	0,04 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,05 [0,76; 1,46], p = 0,77 OR = 1,05 [0,75; 1,47], p = 0,77 ARR = 0,09 [-0,54; 0,73], p = 0,77 RR = 0,40 [0,17; 0,96], p = 0,04 OR = 0,39 [0,16; 0,96], p = 0,04 ARR = -1,86 [-3,58; -0,14], p = 0,03	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Tiefe Venenthrombose			
Geschlecht (*Time-to-Event*-Analyse)	männlich weiblich	HR = 1,05 [0,68; 1,62], p = 0,83 HR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13	0,18 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-Event*-Analyse)	ja nein	HR = 0,43 [0,15; 1,25], p = 0,12 HR = 0,96 [0,67; 1,39], p = 0,84	0,15 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	männlich weiblich	RR = 1,05 [0,68; 1,61], p = 0,83 OR = 1,05 [0,68; 1,62], p = 0,83 ARR = 0,08 [-0,66; 0,82], p = 0,83 RR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13 OR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13 ARR = -0,61 [-1,39; 0,17], p = 0,13	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,21

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,43 [0,15; 1,21], p = 0,11 OR = 0,42 [0,15; 1,22], p = 0,11 ARR = -1,72 [-3,76; 0,32], p = 0,10 RR = 0,96 [0,67; 1,38], p = 0,84 OR = 0,96 [0,67; 1,39], p = 0,84 ARR = -0,06 [-0,61; 0,50], p = 0,84	RR = 0,14 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)
Nicht tödlicher Schlaganfall			
Region (*Time-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,16 [0,54; 2,50], p = 0,71 HR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10	0,18 (Hinweis)
Region (dichotome-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,16 [0,54; 2,50], p = 0,71 OR = 1,16 [0,54; 2,52], p = 0,71 ARR = 0,11 [-0,44; 0,65], p = 0,71 RR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10 OR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10 ARR = -0,42 [-0,93; 0,08], p = 0,10	RR = 0,17 (Hinweis) OR = 0,17 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Nicht tödlicher Myokardinfarkt			
Region (*Time-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,63 [0,25; 1,63], p = 0,34 HR = 1,75 [0,74; 4,17], p = 0,20	0,12 (Hinweis)
Region (dichotome-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,63 [0,25; 1,63], p = 0,34 OR = 0,63 [0,24; 1,63], p = 0,34 ARR = -0,22 [-0,68; 0,23], p = 0,34 RR = 1,76 [0,74; 4,20], p = 0,20 OR = 1,77 [0,74; 4,22], p = 0,20 ARR = 0,26 [-0,13; 0,66], p = 0,19	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Größere Blutung			
Dosisadjustierung bei Randomisierung (Dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,38; 1,23], p = 0,20 OR = 0,67 [0,37; 1,24], p = 0,20 ARR = -1,16 [-2,93; 0,61], p = 0,20 RR = 1,08 [0,75; 1,57], p = 0,68 OR = 1,08 [0,74; 1,58], p = 0,68 ARR = 0,13 [-0,47; 0,73], p = 0,68	RR = 0,19 (Hinweis) OR = 0,19 (Hinweis) ARR = 0,17 (Hinweis)
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)			
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,76 [0,40; 1,43], p = 0,40 HR = 1,31 [0,85; 2,01], p = 0,22	0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,76 [0,41; 1,42], p = 0,38 OR = 0,75 [0,40; 1,43], p = 0,38 ARR = -0,74 [-2,41; 0,92], p = 0,38 RR = 1,30 [0,85; 2,00], p = 0,22 OR = 1,31 [0,85; 2,02], p = 0,22 ARR = 0,33 [-0,20; 0,86], p = 0,22	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,23
Größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 1,04 [0,61; 1,77], p = 0,88 HR = 0,48 [0,27; 0,88], p = 0,02	0,06 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,35 [0,13; 0,96], p = 0,04 HR = 0,86 [0,56; 1,33], p = 0,50	0,10 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 1,04 [0,62; 1,76], p = 0,88 OR = 1,04 [0,61; 1,78], p = 0,88 ARR = 0,06 [-0,76; 0,88], p = 0,88 RR = 0,48 [0,27; 0,88], p = 0,02 OR = 0,48 [0,26; 0,88], p = 0,02 ARR = -0,72 [-1,30; -0,14], p = 0,01	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,35 [0,13; 0,94], p = 0,04 OR = 0,34 [0,12; 0,94], p = 0,04 ARR = -2,49 [-4,71; -0,28], p = 0,03 RR = 0,86 [0,56; 1,32], p = 0,50 OR = 0,86 [0,56; 1,33], p = 0,50 ARR = -0,16 [-0,64; 0,31], p = 0,50	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Größere gastrointestinale Blutung			
Alter (*Time-to-event* Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 2,20 [1,08; 4,49], p = 0,03 HR = 0,79 [0,29; 2,14], p = 0,64	0,09 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	> 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 2,19 [1,08; 4,47], p = 0,03 OR = 2,20 [1,08; 4,50], p = 0,03 ARR = 0,37 [0,04; 0,69], p = 0,03 RR = 0,76 [0,28; 2,01], p = 0,58 OR = 0,75 [0,28; 2,04], p = 0,58 ARR = -0,40 [-1,82; 1,01], p = 0,58	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,30
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,84 [0,28; 2,49], p = 0,75 OR = 0,84 [0,28; 2,51], p = 0,75 ARR = -0,16 [-1,13; 0,82], p = 0,75 RR = 1,93 [0,99; 3,77], p = 0,05 OR = 1,94 [0,99; 3,80], p = 0,05 ARR = 0,36 [0,001; 0,71], p = 0,05	RR = 0,20 (Hinweis) OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,33
Klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,99 [0,81; 1,20], p = 0,89 HR = 0,72 [0,58; 0,89], p = 0,002	0,03 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,03 [0,82; 1,29], p = 0,83 HR = 0,75 [0,62; 0,90], p = 0,003	0,04 (Beleg)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,66 [0,46; 0,97], p = 0,03 HR = 0,89 [0,76; 1,04], p = 0,14	0,16 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,66 [0,48; 0,92], p = 0,01 HR = 0,90 [0,77; 1,06], p = 0,21	0,10 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,99 [0,83; 1,20], p = 0,95 OR = 0,99 [0,81; 1,23], p = 0,95 ARR = -0,06 [-2,14; 2,01], p = 0,95 RR = 0,73 [0,60; 0,90], p = 0,003 OR = 0,71 [0,57; 0,89], p = 0,003 ARR = -2,30 [-3,80; -0,80], p = 0,003	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,09 (Hinweis)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,03 [0,82; 1,28], p = 0,82 OR = 1,03 [0,81; 1,31], p = 0,82 ARR = 0,21 [-1,57; 1,99], p = 0,82 RR = 0,77 [0,64; 0,92], p = 0,003 OR = 0,75 [0,61; 0,91], p = 0,003 ARR = -2,56 [-4,27; -0,85], p = 0,003	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,68 [0,46; 0,99], p = 0,04 OR = 0,65 [0,43; 0,99], p = 0,04 ARR = -3,74 [-7,32; -0,15], p = 0,04 RR = 0,89 [0,77; 1,04], p = 0,14 OR = 0,88 [0,75; 1,04], p = 0,14 ARR = -1,01 [-2,32; 0,31], p = 0,14	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,69 [0,49; 0,98], p = 0,04 OR = 0,65 [0,44; 0,97], p = 0,04 ARR = -5,39 [-10,39; -0,39], p = 0,04 RR = 0,90 [0,77; 1,04], p = 0,16 OR = 0,89 [0,76; 1,05], p = 0,16 ARR = -0,91 [-2,17; 0,35], p = 0,16	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,16 (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 > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,64 [0,39; 1,07], p = 0,09 OR = 0,61 [0,34; 1,07], p = 0,09 ARR = -5,31 [-11,30; 0,69], p = 0,08 RR = 0,77 [0,58; 1,01], p = 0,06 OR = 0,74 [0,54; 1,01], p = 0,06 ARR = -2,69 [-5,49; 0,11], p = 0,06 RR = 0,93 [0,78; 1,11], p = 0,43 OR = 0,93 [0,77; 1,12], p = 0,43 ARR = -0,59 [-2,05; 0,87], p = 0,43	RR = 0,25 OR = 0,24 ARR = 0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,50; 0,92], p = 0,01 OR = 0,65 [0,46; 0,91], p = 0,01 ARR = -4,06 [-7,21; -0,91], p = 0,01 RR = 0,91 [0,78; 1,07], p = 0,26 OR = 0,91 [0,77; 1,07], p = 0,26 ARR = -0,78 [−2,12; 0,56], p = 0,26	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,94 [0,76; 1,17], p = 0,60 HR = 0,64 [0,50; 0,83], p = 0,0005	0,02 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,98 [0,76; 1,27], p = 0,89 HR = 0,69 [0,56; 0,85], p = 0,0006	0,04 (Beleg)
Körpergewicht (*Time-to-event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,59 [0,37; 0,93], p = 0,02 HR = 0,83 [0,70; 0,99], p = 0,04	0,16 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,59 [0,40; 0,86], p = 0,006 HR = 0,85 [0,71; 1,02], p = 0,09	0,08 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,95 [0,77; 1,17], p = 0,63 OR = 0,95 [0,75; 1,19], p = 0,63 ARR = -0,47 [-2,37; 1,44], p = 0,63 RR = 0,65 [0,51; 0,83], p = 0,001 OR = 0,64 [0,49; 0,82], p = 0,001 ARR = -2,34 [-3,65; -1,03], p < 0,0001	RR = 0,02 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,11 (Hinweis)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,98 [0,77; 1,26], p = 0,89 OR = 0,98 [0,75; 1,28], p = 0,89 ARR = -0,11 [-1,71; 1,49], p = 0,89 RR = 0,70 [0,57; 0,86], p = 0,001 OR = 0,68 [0,55; 0,85], p = 0,001 ARR = -2,66 [-4,19; -1,13], p = 0,001	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,59 [0,38; 0,91], p = 0,02 OR = 0,56 [0,35; 0,91], p = 0,02 ARR = -3,91 [-7,10; -0,72], p = 0,02 RR = 0,84 [0,71; 1,00], p = 0,05 OR = 0,83 [0,69; 1,00], p = 0,05 ARR = -1,21 [-2,39; -0,02], p = 0,05	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,67 [0,46; 1,00], p = 0,05 OR = 0,64 [0,41; 0,99], p = 0,05 ARR = -4,72 [-9,31; -0,12], p = 0,04 RR = 0,83 [0,70; 0,99], p = 0,04 OR = 0,82 [0,69; 0,99], p = 0,04 ARR = -1,02 [-2,32; -0,07], p = 0,04	RR = 0,33 OR = 0,30 ARR = 0,14 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,59 [0,41; 0,86], p = 0,005 OR = 0,57 [0,38; 0,84], p = 0,005 ARR = -4,01 [-6,77; -1,24], p = 0,005 RR = 0,86 [0,73; 1,03], p = 0,10 OR = 0,85 [0,71; 1,03], p = 0,10 ARR = -1,02 [-2,23; 0,19], p = 0,10	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,07 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 1,02 [0,85; 1,22], p = 0,86 HR = 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002	p = 0,02 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,01 [0,82; 1,25], p = 0,94 HR = 0,79 [0,67; 0,94], p = 0,007	p = 0,08 (Hinweis)
Körpergewicht (*Time-to-event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,67 [0,47; 0,95], p = 0,03 HR = 0,91 [0,79; 1,05], p = 0,19	p = 0,13 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,70 [0,50; 0,99], p = 0,04 HR = 0,90 [0,78; 1,05], p = 0,18	p = 0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,67 [0,50; 0,90], p = 0,008 HR = 0,93 [0,80; 1,08], p = 0,34	0,06 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 1,02 [0,86; 1,21], p = 0,80 OR = 1,03 [0,84; 1,25], p = 0,80 ARR = 0,29 [-1,93; 2,50], p = 0,80 RR = 0,74 [0,62; 0,90], p = 0,002 OR = 0,72 [0,59; 0,89], p = 0,002 ARR = -2,56 [-4,17; -0,95], p = 0,002	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,01 [0,82; 1,24], p = 0,93 OR = 1,01 [0,81; 1,27], p = 0,93 ARR = 0,09 [-1,81; 1,98], p = 0,93 RR = 0,81 [0,69; 0,95], p = 0,009 OR = 0,78 [0,65; 0,94], p = 0,009 ARR = -2,46 [-4,29; -0,63], p = 0,009	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,67 [0,48; 0,94], p = 0,02 OR = 0,64 [0,44; 0,93], p = 0,02 ARR = -4,72 [-8,67; -0,77], p = 0,02 RR = 0,92 [0,80; 1,05], p = 0,23 OR = 0,91 [0,78; 1,06], p = 0,23 ARR = -0,86 [-2,27; 0,54], p = 0,23	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,09 (Hinweis) ARR = 0,07 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,72 [0,53; 0,99], p = 0,04 OR = 0,68 [0,46; 0,99], p = 0,04 ARR = -5,55 [-10,88; -0,23], p = 0,04 RR = 0,91 [0,80; 1,05], p = 0,20 OR = 0,90 [0,78; 1,05], p = 0,20 ARR = -0,89 [-2,23; 0,46], p = 0,20	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,10 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,52; 0,90], p = 0,007 OR = 0,65 [0,47; 0,89], p = 0,006 ARR = -4,79 [-8,22; -1,37], p = 0,006 RR = 0,94 [0,82; 1,08], p = 0,39 OR = 0,93 [0,80; 1,09], p = 0,39 ARR = -0,62 [-2,05; 0,81], p = 0,39	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Jegliche Blutung			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥75 Jahre	RR = 0,90 [0,83; 0,98], p = 0,01 OR = 0,87 [0,78; 0,97], p = 0,01 ARR = -2,64 [-4,64; -0,64], p = 0,01 RR = 0,76 [0,64; 0,90], p = 0,002 OR = 0,67 [0,52; 0,86], p = 0,002 ARR = -8,93 [-14,47; -3,40], p = 0,002	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,93 [0,84; 1,03], p = 0,14 OR = 0,90 [0,78; 1,04], p = 0,14 ARR = -2,30 [-5,34; 0,74], p = 0,14 RR = 0,82 [0,74; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,78 [0,68; 0,90], p < 0,0001 ARR = -4,28 [-6,65; -1,91], p < 0,0001	RR = 0,12 (Hinweis) OR = 0,17 (Hinweis) ARR = 0,32
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,93 [0,83; 1,04], p = 0,22 OR = 0,91 [0,78; 1,06], p = 0,22 ARR = -1,76 [-4,58; 1,07], p = 0,22 RR = 0,84 [0,76; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,78 [0,69; 0,89], p < 0,0001 ARR = -4,76 [-7,30; -2,22], p < 0,0001	RR = 0,15 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,78 [0,65; 0,95], p = 0,01 OR = 0,68 [0,51; 0,92], p = 0,01 ARR = -8,72 [-15,46; -1,98], p = 0,01 RR = 0,89 [0,82; 0,96], p = 0,004 OR = 0,86 [0,77; 0,95], p = 0,004 ARR = -2,86 [-4,82; -0,90], p = 0,004	RR = 0,22 OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,10 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80 ml/min	RR = 0,73 [0,56; 0,95], p = 0,02 OR = 0,62 [0,42; 0,92], p = 0,02 ARR = -10,65 [-19,29; -2,01], p = 0,02 RR = 0,81 [0,70; 0,94], p = 0,004 OR = 0,74 [0,60; 0,91], p = 0,004 ARR = -6,18 [-10,39; -1,98], p = 0,004 RR = 0,92 [0,84; 1,01], p = 0,09 OR = 0,90 [0,80; 1,02], p = 0,09 ARR = -1,97 [-4,23; 0,29], p = 0,09	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,75 [0,64; 0,89], p = 0,001 OR = 0,67 [0,53; 0,84], p = 0,001 ARR = -8,13 [-12,78; -3,49], p = 0,001 RR = 0,91 [0,84; 0,99], p = 0,02 OR = 0,88 [0,79; 0,98], p = 0,02 ARR = -2,46 [-4,52 ; -0,40], p = 0,02	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Unerwünschte Ereignisse			
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,99 [0,96; 1,03], p = 0,77 OR = 0,97 [0,82; 1,15], p = 0,77 ARR = -0,42 [-3,18; 2,34], p = 0,77 RR = 0,95 [0,92; 0,99], p = 0,02 OR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,02 ARR = -3,18 [-5,78; -0,58], p = 0,02	RR = 0,12 (Hinweis) OR = 0,25 ARR = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,89 [0,64; 1,22], p = 0,46 OR = 0,88 [0,63; 1,23], p = 0,46 ARR = -0,48 [-1,74; 0,79], p = 0,46 RR = 1,17 [0,92; 1,50], p = 0,21 OR = 1,18 [0,91; 1,54], p = 0,21 ARR = 0,82 [-0,45; 2,09], p = 0,21	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,88 [0,65; 1,19], p = 0,41 OR = 0,87 [0,63; 1,21], p = 0,41 ARR = -0,61 [-2,04; 0,83], p = 0,41 RR = 1,20 [0,93; 1,55], p = 0,17 OR = 1,21 [0,92; 1,58], p = 0,17 ARR = 0,83 [-0,34; 1,99], p = 0,17	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,13 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 1,38 [0,90; 2,12], p = 0,14 OR = 1,42 [0,89; 2,26], p = 0,14 ARR = 2,42 [-0,79; 5,63], p = 0,14 RR = 0,98 [0,79; 1,23], p = 0,88 OR = 0,98 [0,78; 1,24], p = 0,88 ARR = -0,07 [-1,00; 0,85], p = 0,88	RR = 0,17 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,14 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 1,28 [0,90; 1,83], p = 0,17 OR = 1,31 [0,89; 1,93], p = 0,17 ARR = 1,92 [-0,84; 4,67], p = 0,17 RR = 0,97 [0,77; 1,23], p = 0,79 OR = 0,97 [0,76; 1,24], p = 0,79 ARR = -0,13 [-1,05; 0,80], p = 0,79	RR = 0,20 (Hinweis) OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,17 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, n. b. = nicht berechenbar, 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 (Warfarin) als ZVT bei der Behandlung erwachsener Patienten mit TVT und LE sowie mit rezidivierenden TVT und LE bewertet.

Die Therapie mit Edoxaban in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE einen geringen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

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

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

Statistisch signifikante Unterschiede mit Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens zeigten sich bei den Endpunkten „Intrakranielle größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Größere Blutung und klinisch relevante nicht größere Blutung“, welche der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet werden können. Für Patienten mit einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie ist die Verringerung von intrakraniellen Blutungen trotz der geringen Ereignisraten (0,2 % vs. 0,5 %) von großer klinischer Relevanz, da diese eine sehr schwere und häufig tödlich verlaufende Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie darstellen und daher als besonders gefährliche Blutungsereignisse einzustufen sind. [Hart 1995] Darüber hinaus konnte in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 gezeigt werden, dass die Vermeidung von klinisch relevanten nicht größeren Blutungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität - gemessen anhand des EQ-5D - der Patienten hat. [Magnuson 2014]

Aus der Evidenzlage ergibt sich auf Studienpopulationsebene:

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

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

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

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

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 Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin).

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Gesamtmortalität“, „Kardiovaskuläre Mortalität“, „VTE-bedingte Mortalität“, „Tödliche Blutung“), Morbidität („Symptomatisches VTE-Rezidiv“, „Lungenembolie mit/ohne TVT“, „Tiefe Venenthrombose“, „Nicht tödlicher Schlaganfall“, „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“, „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“), 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“) und *Net Clinical Outcome*.

In die Bewertung gingen ausschließlich Ergebnisse direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter 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)	Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.
E3	Intervention	Edoxaban gemäß Zulassung
E4	Vergleichstherapie	Vitamin-K-Antagonisten
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtmortalität • Kardiovaskuläre Mortalität • VTE-bedingte Mortalität • Tödliche Blutung **Morbidität und kombinierte Endpunkte** • Symptomatisches VTE-Rezidiv • LE mit/ohne TVT • TVT • Nicht tödlicher Schlaganfall • Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis (SEE) • Nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) • Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität • Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) **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 • Jegliche 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 ***Net Clinical Outcome*** • Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität
E6	Studiendauer	≥ 3 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 Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

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) 2015b]

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 Nierenfunktionseinschränkung (15–50 ml/min), einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder einer begleitenden Medikation folgender P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren (Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol) ist eine Dosisadjustierung auf 30 mg Edoxaban einmal täglich notwendig. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

Vergleichstherapie

In seiner Niederschrift differenziert der G-BA die ZVT in eine initiale Behandlung tiefer Venenthrombosen bzw. Lungenembolien (niedermolekulare Heparine) und in eine Sekundärprophylaxe rezidivierender TVT bzw. LE (Vitamin-K-Antagonisten). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Gemäß Fachinformation ist Edoxaban nicht für eine initiale Behandlung zugelassen, da eine initiale Behandlung mit Heparinen Voraussetzung für eine Therapie mit Edoxaban ist. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß der Maßgabe des G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch daher die Vitamin-K-Antagonisten herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität:

- Gesamtmortalität
- VTE-bedingte Mortalität
- Kardiovaskuläre Mortalität
- Tödliche Blutung

Morbidität und kombinierte Endpunkte:

- Symptomatisches VTE-Rezidiv
- LE mit/ohne TVT
- TVT

- Nicht tödlicher Schlaganfall
- Nicht tödliches SEE
- Nicht tödlicher MI
- Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität
- MACE

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
- Jegliche Blutung
- UE
- UE nach SOC und PT sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC
- SUE
- Therapieabbruch aufgrund UE

Net Clinical Outcome:

- Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität

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

Studiendauer

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Edoxaban zur Behandlung von venösen Thromboembolien einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien und VTE-Rezidiven bei Erwachsenen nach initialer Behandlung mit Heparinen für mindestens drei Monate erfolgen. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015]

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA), der *European Society of Cardiology* (ESC) und des *American College of Chest Physicians* wird nach initialer Behandlung mit Heparinen, eine intermediäre Therapie von mindestens drei Monaten mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Guyatt 2012, Konstantinides 2014] An diese Behandlung schließt sich eine Prophylaxe von individueller Behandlungsdauer je nach Risikofaktoren der Patienten an. Entsprechend dieser Empfehlungen wurde folglich eine Mindeststudiendauer von drei Monaten festgelegt.

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 0 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 neuen und aktualisierten Registereinträgen durchgeführt. Nicht mehr aktuelle Registereinträge wurden dabei sowohl im Anhang 4-D als auch in 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 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) 2015b] 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 in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

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 der 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, vorausgegangene VKA-Therapie, Körpergewicht, Kreatinin-Clearance, Diagnose bei Randomisierung [TVT/LE]) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Die Darstellung der Patientencharakteristika zu Studienbeginn erfolgte ebenso für die analysierten Subgruppen Alter (<75 Jahre, ≥75 Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest), Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT), Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg), Kreatinin-Clearance (≤50 ml/min, >50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥80 ml/min), medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) und Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein).

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

In der Studie HOKUSAI-VTE wurden die Ergebnisse anhand der *modified-Intention-to-Treat* (mITT)- und der *Per-Protocol* (PP)-Population dargestellt, welche im Detail im Anhang 4-E

beschrieben sind. Die Anzahl der Patienten in der mITT-Population entspricht in der vorliegenden Studie der Anzahl der Patienten in der *Safety*-Population.

In der Studie HOKUSAI-VTE war eine Auswertung auf Basis der ITT-Population nicht vorgesehen. Für die Mortalitäts-, Morbiditäts- und kombinierten Endpunkte sowie das *Net-Clinical-Outcome* war eine Auswertung anhand der ITT-Population jedoch möglich und wurde daher auch durchgeführt. Ergänzend wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ auch anhand der im Studienbericht primär geplanten Analyse in der mITT-Population dargestellt. Der primäre Sicherheitsendpunkt „Klinisch relevante Blutungen“ stellt einen kombinierten Endpunkt dar und setzt sich aus größeren Blutungen und klinisch relevanten nicht größeren Blutungen zusammen. Im vorliegenden Dossier wird der primäre Sicherheitsendpunkt als „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ bezeichnet. Die adjudizierten Blutungsereignisse sowie die Sicherheitsendpunkte wurden anhand der *Safety*-Population ausgewertet.

Darüber hinaus wurde der Therapieeffekt im Studienbericht anhand von verschiedenen Beobachtungszeiträumen berichtet. Während die im Studienbericht primär geplante Wirksamkeitsanalyse auf der mITT-Population in der *Overall-Study*-Periode basierte, wurden die Sicherheitsanalysen in der *Safety*-Population in der *On-Treatment*-Periode ausgewertet.

Die verschiedenen Beobachtungszeiträume waren wie folgt definiert:

- Die *Overall-Study*-Periode wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung/Initialdosis der Studienmedikation bis zur letzten *Follow-up*-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] erfolgt die vorliegende Auswertung unabhängig von der Behandlungsdauer von 3-12 Monaten auf Basis der *Overall-study*-Periode nach 12 Monaten sowohl für die Wirksamkeits- als auch für die Sicherheitsanalyse entgegen der im Studienprotokoll definierten *On-Treatment*-Auswertung (+ 3 Tage) der Sicherheitsendpunkte.

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 der Behandlungsgruppe sowie den Stratifizierungsfaktoren (vorliegende Diagnose [LE mit/ohne TVT; TVT], Risikofaktoren zu Studienbeginn [temporäre; andere] und Dosisadjustierung [ja; nein]) als Kovariate.

Ergänzend zum Studienbericht wurden für dichotome Endpunkte das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben. 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, die *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 schwerwiegenden 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) 2015b]

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- *Gesamtmortalität*
- *VTE-bedingte Mortalität*
- *Kardiovaskuläre Mortalität*
- *Tödliche Blutungen*

Morbidität

- *VTE-Rezidive*
- *Lungenembolie ± tiefe Venenthrombosen*
- *tiefe Venenthrombosen*
- *größere kardiovaskuläre Ereignisse (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches systemisch embolisches Ereignis, kardiovaskulär-bedingte Mortalität)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *generisch (SF 36) und krankheitsspezifisch*

Sicherheit

- *größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen*
- *größere Blutungen*
- *klinisch relevante nicht größere Blutungen*
- *unerwünschte Ereignisse – Blutungen*
- *schwere unerwünschte Ereignisse – Blutungen*
- *unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate (davon TVT/LE als unerwünschtes Ereignisse erfasst)*
- *schwere unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate (davon TVT/LE als unerwünschtes Ereignis erfasst)*
- *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Gesamtrate (davon TVT/LE als unerwünschtes Ereignis erfasst).“*

Neben den in der Niederschrift des Beratungsgespräches genannten patientenrelevanten Endpunkten, verwies der G-BA auf den Nutzenbewertungsbeschluss zu Apixaban 2013-01-01-D053. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden zusätzlich die Morbiditätsendpunkte „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht tödlicher Schlaganfall“, „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ sowie die Sicherheitsendpunkte „Intrakranielle Blutung“, „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ herangezogen, für welche die Patientenrelevanz bereits in der Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet; Auftrag A12-20) seitens des IQWiG bestätigt wurde. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

In Ergänzung zur Spezifikation in der Niederschrift des Beratungsgespräches wurde der Endpunkt „Größere Blutung“ separat für die reine größere gastrointestinale Blutung ausgewertet, da diese gemäß Literatur unter der Therapie mit NOAK eine häufige Nebenwirkung darstellt. [Holster 2013] Um eine umfassende Darstellung zu gewährleisten, wurden ebenso die größeren nicht gastrointestinalen Blutungen analysiert. In Analogie wurden die klinisch relevanten nicht größeren Blutungen ebenfalls differenziert nach klinisch relevanten nicht größeren gastrointestinalen Blutungen sowie klinisch relevanten nicht größeren nicht gastrointestinalen Blutungen dargestellt.

Auf eine differenzierte Darstellung der Mortalität nach den Ursachen „tiefe Venenthrombosen“ und „Lungenembolie“ wurde verzichtet, da in der Studie HOKUSAI-VTE keine tödlichen tiefen Venenthrombosen auftraten.

Darüber hinaus wurden ergänzend unerwünschte Ereignisse 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 2015] 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 signikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014]

Ergänzend wurden patientenrelevante Einzelendpunkte kombiniert und als *Net Clinical Outcome* zusammengefasst dargestellt:

- symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität

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 wurde 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 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:

Symptomatisches VTE-Rezidiv

Der primäre Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ wurde innerhalb der Sensitivitätsanalysen entgegen der primär geplanten Analyse (mITT-Population) in der *Overall-Study*-Periode auf Basis verschiedener Analysesets und Beobachtungszeiträume ausgewertet.

1. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der mITT-Population in der *Treatment* + 30 Tage-Periode (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis innerhalb 30 Tage nach letzter Studienmedikation) ausgewertet. Patienten, bei denen bis zum permanenten Studienabbruch + 30 Tage oder bis zum Studienende kein Ereignis auftrat, wurden zensiert.

2. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten *On-Treatment*-Ereignis ohne die Berücksichtigung von Behandlungsunterbrechungen größer als drei Tage; es werden nur Ereignisse in die Analyse eingeschlossen, die vor oder an Tag 365 aufgetreten sind) analysiert. Patienten, bei denen bis zum permanenten Studienabbruch + 30 Tage oder bis zum Studienende kein Ereignis auftrat, wurden zensiert.

3. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *Treatment* + 30 Tage Periode ausgewertet.

4. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population, ausgenommen den Todesfällen, für die VTE nicht ausgeschlossen werden kann, in der *Treatment* + 30 Tage Periode ausgewertet.

5. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population anhand der Ereignisse, die in den ersten 90 Tagen aufgetreten sind, ausgewertet.

6. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der mITT-Population, ausgenommen den Todesfällen, für die eine VTE nicht ausgeschlossen werden kann, in der *Overall-Study*-Periode ausgewertet.

7. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss von fehlenden Daten bewertet. In der primären Analyse wurden *Lost-to-Follow-up*-Patienten sowie Patienten, die vor Monat 12 das Einverständnis zur Beteiligung an der Studie zurückgenommen hatten und kein Ereignis des primären Endpunkts hatten, zensiert. Diese Patienten wurden der mITT-Population für die *Overall-Study*-Periode unter Verwendung der Nullhypothese zugerechnet.

8. Die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit wurden anhand der mITT-Population für den Zeitraum der Randomisierung bis Tag 395 analysiert.

Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität

Der sekundäre Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ wurde innerhalb der Sensitivitätsanalysen entgegen der primären Analyse (mITT-Population in der *Overall-Study*-Periode) auf Basis verschiedener Analysesets und Beobachtungszeiträume ausgewertet.

1. Die Überlegenheit wurde anhand der mITT-Population in der *Treatment + 30 Tage*-Periode ausgewertet.

2. Die Überlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode 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 HOKUSAI-VTE a priori definiert:

Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) (primärer Wirksamkeitsendpunkt)

Folgende Subgruppenanalysen wurden anhand der mITT-Population in der *Overall Study*-Periode, der PP-Population in der *Treatment* + 30 Tage Periode und der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode ausgewertet:

- Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)
- Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)
- Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaska, Ureinwohner Hawaii oder Pazifischer Insulaner, Andere)
- medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)
- aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 60 %, ≥ 60 %)

- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥ 25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)
- Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung (0 – 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8 – 9 Tage, ≥ 10 Tage)
- initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])
- Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)
- initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung (Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)

Weitere Subgruppenanalysen wurden für die mITT-Population in der *Overall-Study*-Periode und in der PP-Population in der *Treatment* + 30 Tage-Periode analysiert:

- Begleitmedikation: Aspirin (ja, nein)
- Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer (ohne Aspirin) (ja, nein)
- Fragile Patienten mit Alter ≥ 75 Jahre, Körpergewicht ≤ 50 kg oder einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min (ja, nein)
- Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 40 kg, > 40 kg), (≤ 50 kg, > 50 kg), (≤ 60 kg, > 60 kg) und (≤ 100 kg, > 100 kg)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30ml/min, ≥ 30ml/min bis ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis ≤ 80 ml/min, > 80 ml/min)
- anatomisches Ausmaß des LE-Index (limitiert, intermediär, extensiv)
- Schweregrad der Lungenembolie gemessen/evaluiert anhand des Biomarkers NT-ProBNP bei Studienbeginn (< 500 pg/ml, ≥ 500 pg/ml)
- Schweregrad der Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn (ja, nein)
- Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, > 5 Tage)

Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität

Folgende Subgruppenanalysen wurden anhand der mITT-Population in der *Overall Study*-Periode ausgewertet:

- Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)
- Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)
- Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/Ureinwohner Alaska, Ureinwohner Hawaii oder Pazifischer Insulaner, Andere)
- medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)
- aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 60 %, ≥ 60 %)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥ 25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)
- Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8–9 Tage, ≥ 10 Tage)
- initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])
- Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)
- initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung (Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung (primärer Sicherheitsendpunkt)

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die *Safety*-Population in der *On-Treatment*- und in der *Treatment* + 30 Tage-Periode ausgewertet:

- Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) und (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)
- Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)
- Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)
- Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)
- Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)
- Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaska, Ureinwohner Hawaii oder Pazifischer Insulaner, Andere)
- medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)
- aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 60 %, ≥ 60 %)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin-Patienten (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥ 25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)
- Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8–9 Tage, ≥ 10 Tage)
- initiale Heparin Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])
- Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)

- initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung (Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)
- Begleitmedikation: Aspirin (ja, nein)
- Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer (ohne Aspirin) (ja, nein)

Weitere Subgruppenanalysen wurden für die *Safety*-Population in der *On-Treatment*-Periode durchgeführt:

- Fragile Patienten mit Alter ≥ 75 Jahre, Körpergewicht ≤ 50 kg oder einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min (ja, nein)
- Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 40 kg, > 40 kg), (≤ 50 kg, > 50 kg), (≤ 60 kg, > 60 kg) und (≤ 100 kg, > 100 kg)
- Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30ml/min, ≥ 30ml/min bis ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis ≤ 80 ml/min, > 80 ml/min)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf (1,8 ≤ INR ≤ 3,2 in %) für Warfarin-Patienten (< 60 %, ≥ 60 %)
- Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf (1,8 ≤ INR ≤ 3,2 in %) für Warfarin-Patienten (< Median [78,33 %], ≥ Median [78,33 %])
- Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, > 5 Tage)

Alle zuvor aufgezählten a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ wurden zusätzlich in der *Safety*-Population in der *On-Treatment*-Periode nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung ausgewertet.

A posteriori definierte Subgruppenanalysen

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, 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)
- Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)
- Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg)
- Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)
- medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)
- Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)

Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)

Die *European Medicines Agency* (EMA) und U.S. *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 HOKUSAI-VTE-Studie wurden bereits Patienten < 75, ≥ 75 Jahre in Subgruppenanalysen gesondert betrachtet, welche im vorliegenden Dossier für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte komplettiert wurden. Der Trennpunkt von 75 Jahren ist zudem in der Nutzenbewertung von Apixaban (neues Anwendungsgebiet) (Auftrag: A14-28) seitens des IQWiG als relevant erachtet worden. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014]

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 2015] 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)

Gemäß Fachinformation zu Edoxaban erfolgt bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenfunktionseinschränkung (15 – 50 ml/min) eine Dosisanpassung auf einmal täglich 30 mg. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Um den Effekt von Edoxaban in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu untersuchen, wurde in Anlehnung an die Nutzenbewertung zu Apixaban (Auftrag A12-20) der Trennwert ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min herangezogen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)

Eine Studienteilnahme wurde in insgesamt 439 Prüfzentren in 38 Ländern initiiert. Dabei wurde in 439 Prüfzentren in 37 Ländern jeweils mindestens ein Patient randomisiert. In den a priori definierten Analysen wurden die Länder in 11 Regionen eingeteilt (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada). 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.

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

Land	**Edoxaban 60/30 mg** **N = 1.823** **n (%)**	**Warfarin** **N = 1.811** **n (%)**
Belgien	98 (5,4)	79 (4,4)
Dänemark	123 (6,7)	145 (8,0)
Deutschland	243 (13,3)	233 (12,9)
Estland	40 (2,2)	36 (2,0)
Frankreich	365 (20,0)	350 (19,3)
Italien	70 (3,8)	83 (4,6)
Niederlande	189 (10,4)	198 (10,9)
Norwegen	15 (0,8)	15 (0,8)
Österreich	81 (4,4)	87 (4,8)
Polen	22 (1,2)	21 (1,2)
Schweden	37 (2,0)	23 (1,3)
Schweiz	27 (1,5)	21 (1,2)
Spanien	19 (1,0)	8 (0,4)
Tschechische Republik	216 (11,8)	211 (11,7)
Ungarn	231 (12,7)	233 (12,9)
Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland	47 (2,6)	68 (3,8)

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

Land	**Edoxaban 60/30 mg** **N =** **n (%)**	**Warfarin** **N =** **n (%)**
Argentinien	26 (1,1)	21 (0,9)
Australien	91 (3,9)	89 (3,8)
Belarus	41 (1,8)	44 (1,9)
Brasilien	46 (2,0)	47 (2,0)
China	243 (10,5)	243 (10,4)
Indien	247 (10,6)	268 (11,5)
Israel	108 (4,7)	125 (5,3)
Japan	106 (4,6)	103 (4,4)
Kanada	110 (4,7)	109 (4,7)
Korea	141 (6,1)	131 (5,6)
Mexiko	59 (2,5)	67 (2,9)
Neuseeland	55 (2,4)	57 (2,4)
Philippinen	17 (0,7)	15 (0,6)
Russland	261 (11,3)	258 (11,0)
Singapur	7 (0,3)	4 (0,2)
Südafrika	185 (8,0)	181 (7,7)
Taiwan	75 (3,2)	67 (2,9)
Thailand	18 (0,8)	24 (1,0)
Türkei	30 (1,3)	24 (1,0)
USA	310 (13,4)	313 (13,4)
Ukraine	144 (6,2)	148 (6,3)

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 den Stratifizierungsvariablen (vorliegende Diagnose [LE mit/ohne TVT; TVT], Risikofaktoren zu Studienbeginn [temporäre; andere] und Dosisadjustierung [ja; nein]) 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. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen

vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b]

In Anlehnung an die im *Statistical Analysis Plan* (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**
HOKUSAI-VTE (DU176B-D-U305)	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Edoxaban 60 mg einmal täglich (Dosisadj. 30 mg) Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
eTRIS (DU176b-D-U211)	ja	ja	abgeschlossen	~3 Monate	Edoxaban 90 mg einmal täglich für die ersten 10 ± 2 Tage, dann 60 mg für maximal 90 Tage Enoxaparin (1 mg/kg einmal bzw. zweimal täglich) oder Warfarin (INR Zielbereich 2,0-3,0)
ePAD (DU176b-E-U210)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate 3 Monate davon unter Behandlung	Edoxaban 60 mg einmal täglich + 100 mg Aspirin täglich Clopidogrel 300 mg als erste Dosis, dann 75 mg einmal täglich + 100 mg Aspirin täglich
DU176b-D-U311	nein	ja	laufend	6 Monate	Edoxaban Dalteparin

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**
eTRIS (DU176b-D-U211)	Verletzt Einschlusskriterium E3 (Intervention: Edoxaban gemäß Zulassung)
ePAD (DU176b-E-U210)	Verletzt Einschlusskriterium E2 (Zulassungsindikation: VTE)
DU176b-D-U311	Verletzt Einschlusskriterium E8 (Vollpublikation verfügbar: Ja [Studienbericht oder anderer ausreichender Ergebnisbericht])

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.

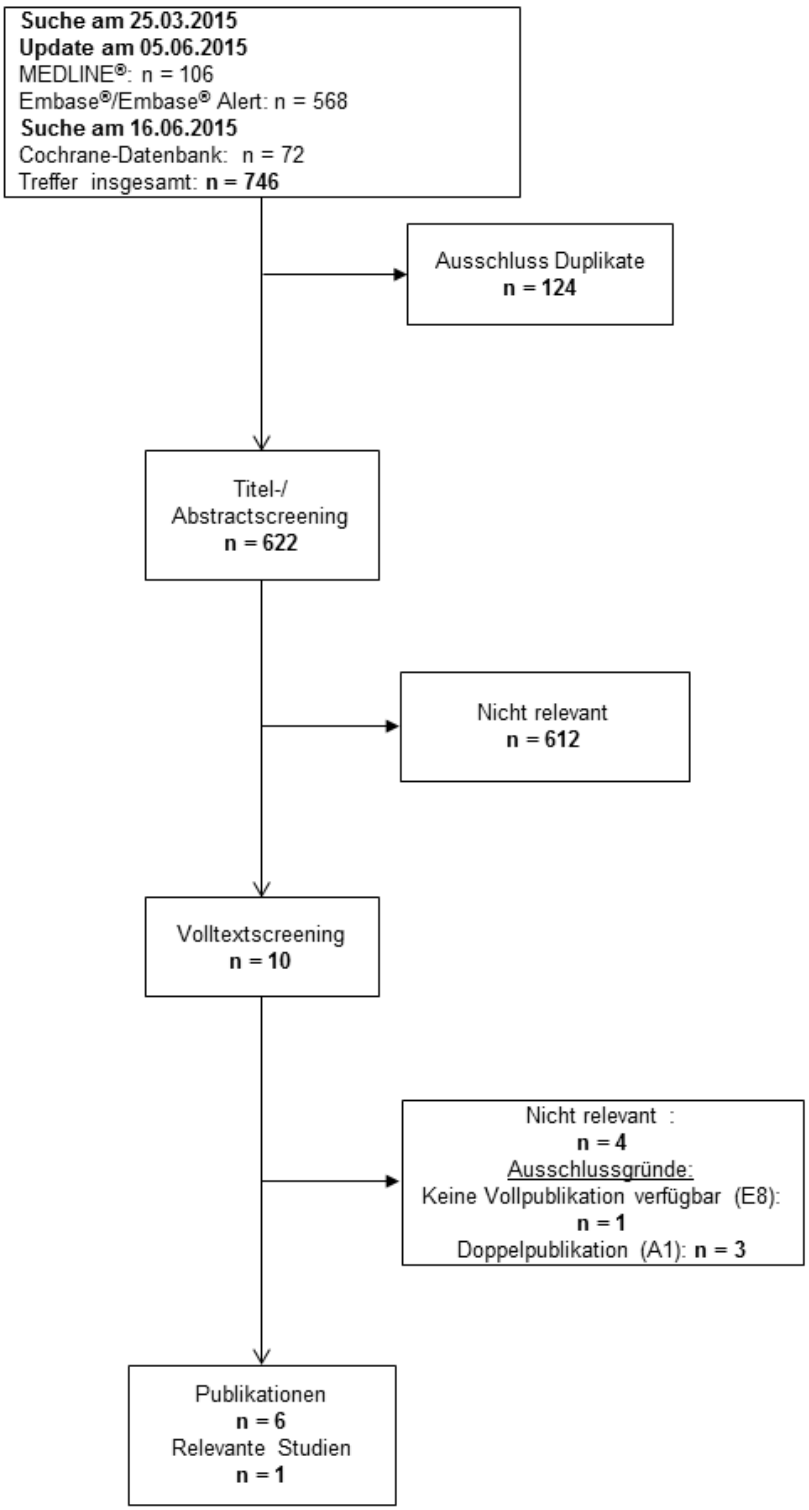


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 zehn Publikationen, die anhand des Volltextes auf einen möglichen Einschluss untersucht wurden. Hiervon wurden vier 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 sechs 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)**
HOKUSAI-VTE	ICTRP (WHO): NCT00986154 [Daiichi Sankyo Inc. 2009a] PharmNet.Bund: 2009-014290-40 [Daiichi Sankyo Development Limited 2009a] EU-Clinical Trials Register: 2009-014290-40 [Daiichi Sankyo Development Limited 2009b] ClinicalTrials.gov: NCT00986154 [Daiichi Sankyo Inc. 2009b]	ja	ja [Ageno 2014, Hermans 2013, Raskob 2013, Said 2013, Sprynger 2013, The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]	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						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HOKUSAI-VTE	ja	ja	nein	ja [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014]	ja ICTRP (WHO): NCT00986154 [Daiichi Sankyo Inc. 2009a] PharmNet.Bund: 2009-014290-40 [Daiichi Sankyo Development Limited 2009a] EU-Clinical Trials Register: 2009-014290-40 [Daiichi Sankyo Development Limited 2009b] ClinicalTrials.gov: NCT00986154 [Daiichi Sankyo Inc. 2009b]	ja [Ageno 2014, Hermans 2013, Raskob 2013, Said 2013, Sprynger 2013, The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

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.

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**
HOKUSAI-VTE	RCT, Phase-III-Studie, doppelblind, *Double-Dummy*, placebo- und aktivkontrolliert, parallel, ereignisgesteuert, multizentrisch, multinational, Stratifizierung nach Diagnose bei Vorstellung: - LE ± TVT, oder - nur TVT Risikofaktoren zu Studienbeginn - ausschließlich temporäre Risikofaktoren (wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.), oder - alle anderen; Bedarf für Edoxaban/*Placebo-to-match* 30 mg einmal täglich bei Patienten mit:	Erwachsene Frauen und Männer (länderspezifische Volljährigkeit) mit akuter, symptomatisch proximaler tiefer Venenthrombose, lokalisiert in den poplitealen, femoralen oder iliakalen Beinvenen, und/oder symptomatische Lungenembolie, die eine Antikoagulationstherapie benötigen, durch adäquate diagnostische bildgebende Verfahren nachgewiesen.	Edoxaban (60/30 mg) einmal täglich + (NM) Heparin (N = 4.143) Warfarin + (NM) Heparin (N = 4.149)	Nach Randomisierung initiale Therapie mit Enoxaparin oder UFH (mindestens 5 Tage bis [Schein-] INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ≥ 2,0 bis < 3,0 oder einmalig ≥ 3,0); anschließend Edoxaban und (parallel zum [NM] Heparin beginnend) Warfarin-*Placebo-to-match* oder (parallel zum [NM] Heparin beginnend) Warfarin und Edoxaban-*Placebo-to-match*, insgesamt für bis zu max. 12 Monate; anschließend einen Monat Nachbeobachtung. Mediane Studiendauer[a] Edoxaban:	439 Studienzentren in zehn Regionen in 37 Ländern: - Südeuropa (Frankreich, Israel, Italien, Spanien, Türkei) - Zentraleuropa (Polen, Tschechien, Ungarn,) - skandinavische Länder (Dänemark, Norwegen, Schweden) - Osteuropa (Estland, Russland, Ukraine, Weißrussland) - China/Japan (China, Japan) - Westeuropa (Belgien, Deutschland, Großbritannien,	**Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** - Symptomatisches VTE-Rezidiv während des 12-monatigen Studienzeitraums (d. h. kombinierter Endpunkt aus TVT, nicht tödliche LE und tödliche LE). **Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:** - Kombinationsendpunkt aus symptomatischen wiederkehrenden TVT oder nicht tödlichen wiederkehrenden symptomatischen LE oder Gesamtmortalität während des 12-monatigen Studienzeitraums. **Primäre Sicherheitsendpunkte:** - Klinisch relevante

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
	- Körpergewicht ≤ 60 kg - CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, und - Begleitmedikation mit den P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin.			374,0 Tage Warfarin: 373,0 Tage Mediane Behandlungsdauer[b] Edoxaban: 267,0 Tage Warfarin: 266,0 Tage [Patienten ohne Medikation als fehlende Angabe interpretiert]. Ursprüngliche Studienplanung: ca. 7.500 zu randomisierende Patienten, um 256 Ereignisse während der Behandlung zu erfassen. Ergänzung 4 (16. April 2012) b: Reduktion auf 220 Ereignisse, finale Patientenzahl insgesamt 8.292. Nach Erreichen der angestrebten	Niederlande, Österreich, Schweiz) - andere Länder Asiens (Indien, Korea, Philippinen, Singapur, Thailand, Taiwan) - Australien/Neuseeland (Australien, Neuseeland) - Südafrika und Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko, Südafrika) - USA und Kanada (Kanada, USA) 28/01/2010-12/06/2013	Blutungen in der *On-Treatment*-Periode (kombinierter Endpunkt aus größere Blutungen, klinisch relevante nicht größere Blutungen) - schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; kombinierter Endpunkt aus nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, nicht tödliches SEE, kardiovaskulär-bedingte Mortalität) **Weitere Sicherheitsendpunkte:** - Jegliche Blutungen - unerwünschte Ereignisse - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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**
				Ereigniszahl Beendigung des Patienten-einschlusses.		- Todesfälle - andere kardiovaskuläre Ereignisse

a: entspricht der *Overall-Study*-Periode

b: ist definiert als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1 Tag

INR = International Normalized Ratio, LE = Lungenembolie, NM = niedermolekular, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, SEE = systemisches embolisches Ereignis, TVT = tiefe Venenthrombose, UFH = unfraktioniertes Heparin, VTE = venöse Thromboembolie

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
HOKUSAI-VTE	**Initial offen** (NM) Heparin (Enoxaparin 1 mg/kg, zweimal täglich subkutan, Enoxaparin 1,5 mg/kg einmal täglich, oder UFH intravenös) individuell für jedes Studienzentrum entsprechend den lokalen Standards + Edoxaban (60/30 mg[a]) einmal täglich (verabreicht nach Abschluss der Behandlung mit [NM] Heparin) + *Placebo-to-match*	**Initial offen** (NM) Heparin (Enoxaparin 1 mg/kg zweimal täglich subkutan, Enoxaparin 1,5 mg/kg einmal täglich, oder UFH intravenös) individuell für jedes Studienzentrum entsprechend den lokalen Standards + Warfarin (überlappend zum [NM] Heparin verabreicht) + *Placebo-to-match*	Antikoagulationtherapie, einschließlich einer einzigen Dosis eines VKA, bis max. 48 Stunden vor der Randomisierung erlaubt. Zeigte sich bei einem Patienten nach der Randomisierung eine CrCl zwischen ≥ 30 und ≤ 50 mL/min mit einem Rückgang von > 20 % im Vergleich zum Ausgangswert, so wurde der CrCl-Wert nach einer Woche erneut kontrolliert. Bei Bestätigung des Rückgangs wurde die Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosierung für die gesamte weitere Behandlungsdauer um 50 % reduziert. Bei einem Gewichtsabfall auf ≤ 60 kg nach der Randomisierung (bestätigt durch eine Kontrollbestimmung nach frühestens 1 Woche), und einem Gewichtsverlust von > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert, wurde die Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosierung für die gesamte weitere Behandlungsdauer um 50 % reduziert. Bei Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Implementierung des Amendement 2 (17. Feb. 2011) randomisiert wurden und eine begleitende Dronedaron-Therapie erhielten, wurde die Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosierung um 50 % reduziert. Nach Amendment 2 wurde für neu randomisierte Patienten Dronedaron als Begleitmedikation verboten. Nach Randomisierung bei neu gestarteter Medikation mit Verapamil, Chinidin, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol oder Itraconazol, Reduzierung der Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosierung um 50 %. (Erläuterungen: Zum Zeitpunkt der Randomisierung Verbot einer begleitenden systemischen Einnahme der Makrolidantibiotika (Erythromycin, Azithromycin und Clarithromycin) und Azol-Antimykotika (Ketoconazol und Itraconazol) als P-gp-Inhibitoren. Zum Zeitpunkt der Randomisierung Verapamil uand Chinidin als einzige P-gp-Inhibitoren gestattet. Jederzeitige

	Rückkehr zur vollen Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosis von 60 mg täglich möglich/notwendig, wenn keine der genannten Begleitmedikationen mehr eingenommen wurden (immer unter der Bedingung, dass keine andere Voraussetzung für eine Dosisreduktion vorlag).
a: Bei einem niedrigen Körpergewicht (≤ 60 kg) oder moderater/schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl ≥ 30 bis ≤ 50 mL/min) zum Zeitpunkt der Randomisierung oder einer begleitenden Medikation mit P-gp-Inhibitoren, Reduzierung der Edoxaban (*Placebo-to-match*)-Dosis um 50 % (berechnet auf die gesamte Behandlungsdauer). CrCl = Kreatinin-Clearance, kg = Kilogramm, NM = niedermolekular, max. = maximal, mg = Milligramm, ml = Milliliter, P-gp = P-Glykprotein, UFH = unfraktioniertes Heparin, VKA = Vitamin-K-Antagonisten	

Tabelle 4-13: Begleitmedikation von Interesse, welche nach initialer Dosis der Studienmedikation in der *Safety*-Population und der *Overall-Study*-Periode eingenommen wurde

Begleitmedikamente	**Edoxaban (N = 4.118)**	**Warfarin (N = 4.122)**
Thrombozytenaggregationshemmer	767 (18,6 %)	702 (17,0 %)
Aspirin	712 (17,3 %)	654 (15,9 %)
Maximale Tagesdosis ≤ 100 mg	372 (9,0 %)	367 (8,9 %)
Maximale Tagesdosis > 100 mg	39 (0,9 %)	29 (0,7 %)
andere Thrombozytenaggregationshemmer	137 (3,3 %)	115 (2,8 %)
Antikoagulanzien	1.616 (39,2 %)	1.658 (40,2 %)
Heparine	1.170 (28,4 %)	1.232 (29,9 %)
Vitamin-K-Antagonisten	720 (17,5 %)	685 (16,6 %)
direkte Thrombin-Inhibitoren	15 (0,4 %)	15 (0,4 %)
Faktor Xa-Inhibitoren	181 (4,4 %)	167 (4,1 %)
andere	43 (1,0 %)	33 (0,8 %)
Fibrinolytika	44 (1,1 %)	55 (1,3 %)
NSAR (ohne Aspirin)	981 (23,8 %)	994 (24,1 %)
Lipidsenker (Statine, Andere)	857 (20,8 %)	925 (22,4 %)
Ras-Inhibitoren	1.146 (27,8 %)	1.229 (29,8 %)
Betablocker	724 (17,6 %)	737 (17,9 %)
Calciumkanalblocker	621 (15,1 %)	659 (16,0 %)
Diuretika	660 (16,0 %)	666 (16,2 %)
Antiarrhythmika, Klasse I und III	72 (1,7 %)	70 (1,7 %)
Herzglykoside	56 (1,4 %)	53 (1,3 %)
Hormonelle Kontrazeptiva für den systemischen Gebrauch	236 (5,7 %)	264 (6,4 %)
P-gp-Inhibitoren	471 (11,4 %)	451 (10,9 %)
ausgewählte Antiarrhythmika (Chinidin, Verapamil, Dronedaron)	50 (1,2 %)	35 (0,8 %)
ausgewählte Makrolide (Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin)	183 (4,4 %)	180 (4,4 %)
ausgewählte antifungale Azole (Ketoconazol, Itraconazol)	58 (1,4 %)	45 (1,1 %)
Cyclosporin	3 (< 0,1 %)	3 (< 0,1 %)
Protease-Inhibitoren	2 (< 0,1 %)	0 (0,0 %)
Andere	234 (5,7 %)	229 (5,6 %)

Begleitmedikamente	**Edoxaban (N = 4.118)**	**Warfarin (N = 4.122)**
Quelle: Tabelle 14.1.4.3 im Clinical Study Report DU176b-D-U305, Version 2.0, 19. Mai 2014 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014]		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
HOKUSAI-VTE Edoxaban	4.143	55,6 (16,3) 18,0 106,0	42,6/57,4	ja: 334 (8,1) nein: 3.784 (91,9)	81,8 (19,5) 32,5 176,8 fehlende Angaben: 10	LE ± TVT: 1.663 (40,1) nur TVT: 2.480 (59,9)	105,2 (40,4) 27,3 381,2 fehlende Angaben: 237
HOKUSAI-VTE Warfarin	4.149	55,9 (16,2) 18,0 95,0	42,9/57,1	ja: 385 (9,3) nein: 3.737 (90,7)	82,2 (20,1) 31,4 185,7 fehlende Angaben: 12	LE ± TVT: 1.680 (40,5) nur TVT: 2.469 (59,5)	104,9 (40,2) 24,5 310,2 fehlende Angaben: 251
Diskrepanzen zwischen der Anzahl der Patienten in der ITT-Population und der Anzahl der Patienten, die in die Auswertung der Subgruppenmerkmale „Körpergewicht“ und „Kreatinin-Clearance“ eingingen, resultieren aus fehlenden Angaben.							

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
< 75 Jahre							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	3.580	51,8 (14,1) 18,0 74,0	40,2/59,8	ja: 292 (8,2) nein: 3.266 (91,8)	83,0 (19,7) 32,5 176,8	LE ± TVT: 1.384 (38,7) nur TVT: 2.196 (61,3)	112,1 (38,6) 27,7 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	3.601	52,2 (14,1) 18,0 74,0	40,5/59,5	ja: 334 (9,3) nein: 3.244 (90,7)	83,8 (20,3) 31,4 185,7	LE ± TVT: 1.407 (39,1) nur TVT: 2.194 (60,9)	111,6 (38,4) 28,5 310,2
≥ 75 Jahre							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	563	79,9 (4,2) 75,0 106,0	58,3/41,7	ja: 42 (7,5) nein: 518 (92,5)	74,5 (15,7) 35,0 135,0	LE ± TVT: 279 (49,6) nur TVT: 284 (50,4)	61,8 (19,0) 27,3 152,7
HOKUSAI-VTE Warfarin	548	80,0 (4,1) 75,0 95,0	58,4/41,6	ja: 51 (9,4) nein: 493 (90,6)	72,0 (15,2) 38,2 134,7	LE ± TVT: 273 (49,8) nur TVT: 275 (50,2)	60,4 (17,2) 24,5 118,1

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
Weiblich							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	1.766	56,6 (17,5) 18,0 106,0	n. a.	ja: 147 (8,4) nein: 1.611 (91,6)	75,4 (18,5) 32,5 160,0	LE ± TVT: 793 (44,9) nur TVT: 973 (55,1)	99,2 (42,0) 27,5 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	1.778	56,0 (17,9) 18,0 94,0	n. a.	ja: 159 (9,0) nein: 1.607 (91,0)	75,9 (19,4) 31,4 178,0	LE ± TVT: 800 (45,0) nur TVT: 978 (55,0)	99,8 (41,2) 24,5 301,5
Männlich							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	2.377	54,9 (15,3) 18,0 93,0	n. a.	ja: 187 (7,9) nein: 2.173 (92,1)	86,6 (18,8) 37,0 176,8	LE ± TVT: 870 (36,6) nur TVT: 1.507 (63,4)	109,8 (38,6) 27,3 288,7
HOKUSAI-VTE Warfarin	2.371	55,8 (14,8) 19,0 95,0	n. a.	ja: 226 (9,6) nein: 2.130 (90,4)	87,0 (19,2) 39,8 185,7	LE ± TVT: 880 (37,1) nur TVT: 1.491 (62,9)	108,7 (39,0) 26,5 310,2

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz vs. Rest)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	1.823	56,8 (16,5) 18,0 93,0	41,3/58,7	ja: 110 (6,1) nein: 1.705 (93,9)	84,7 (18,0) 32,5 160,0	LE ± TVT: 853 (46,8) nur TVT: 970 (53,2)	106,1 (39,4) 27,5 287,3
HOKUSAI-VTE Warfarin	1.811	57,0 (16,3) 18,0 93,0	42,2/57,8	ja: 121 (6,7) nein: 1.679 (93,3)	84,9 (18,3) 42,0 175,0	LE ± TVT: 855 (47,2) nur TVT: 956 (52,8)	105,6 (38,2) 24,5 299,8
Rest							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	2.320	54,7 (16,1) 18,0 106,0	43,7/56,3	ja: 224 (9,7) nein: 2.079 (90,3)	79,6 (20,3) 35,0 176,8	LE ± TVT: 810 (34,9) nur TVT: 1.510 (65,1)	104,5 (41,2) 27,3 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	2.338	55,1 (16,1) 19,0 95,0	43,4/56,6	ja: 264 (11,4) nein: 2.058 (88,6)	80,2 (21,1) 31,4 185,7	LE ± TVT: 825 (35,3) nur TVT: 1.513 (64,7)	104,3 (41,7) 25,1 310,2

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT vs. TVT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
LE ± TVT							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	1.663	57,1 (16,6) 18,0 93,0	47,7/52,3	ja: 180 (10,9) nein: 1.470 (89,1)	82,5 (19,7) 35,0 176,8	n. a.	104,0 (42,2) 27,3 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	1.680	57,4 (16,5) 18,0 94,0	47,6/52,4	ja: 195 (11,7) nein: 1.474 (88,3)	82,4 (20,6) 34,0 181,9	n. a.	101,8 (39,7) 24,5 279,2
nur TVT							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	2.480	54,6 (16,0) 18,0 106,0	39,2/60,8	ja: 154 (6,2) nein: 2.314 (93,8)	81,3 (19,3) 32,5 163,0	n. a.	106,0 (39,2) 27,3 288,7
HOKUSAI-VTE Warfarin	2.469	54,9 (15,9) 18,0 95,0	39,6/60,4	ja: 190 (7,7) nein: 2.263 (92,3)	82,1 (19,7) 31,4 185,7	n. a.	106,9 (40,4) 25,1 310,2

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppen „Körpergewicht (≤ 60 kg vs. > 60 kg) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
≤ 60 kg							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	525	55,0 (19,1) 18,0 91,0	71,8/28,2	ja: 30 (5,7) nein: 494 (94,3)	55,4 (8,0) 32,5 124,0	LE ± TVT: 205 (39,0) nur TVT: 320 (61,0)	81,8 (31,2) 27,3 208,8
HOKUSAI-VTE Warfarin	525	55,8 (19,9) 19,0 95,0	71,4/28,6	ja: 44 (8,5) nein: 475 (91,5)	55,0 (9,3) 31,4 118,4	LE ± TVT: 217 (41,3) nur TVT: 308 (58,7)	80,0 (32,7) 24,5 301,5
> 60 kg							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	3.618	55,7 (15,9) 18,0 106,0	38,4/61,6	ja: 304 (8,5) nein: 3.290 (91,5)	85,6 (17,6) 49,0 176,8	LE ± TVT: 1.458 (40,3) nur TVT: 2.160 (59,7)	108,7 (40,5) 27,5 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	3.624	55,9 (15,6) 18,0 93,0	38,7/61,3	ja: 341 (9,5) nein: 3.262 (90,5)	86,2 (18,0) 42,0 185,7	LE ± TVT: 1.463 (40,4) nur TVT: 2.161 (59,6)	108,5 (39,9) 26,7 310,2

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppen „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja vs. nein) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
ja							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	382	66,2 (12,7) 19,0 93,0	51,6/48,4	ja: 38 (10,1) nein: 340 (89,9)	78,3 (18,2) 44,0 138,5	LE ± TVT: 171 (44,8) nur TVT: 211 (55,2)	84,9 (33,2) 29,9 223,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	396	67,2 (11,8) 25,0 95,0	47,7/52,3	ja: 51 (13,0) nein: 342 (87,0)	80,5 (20,1) 39,3 181,9	LE ± TVT: 189 (47,7) nur TVT: 207 (52,3)	83,0 (33,3) 26,5 299,8
nein							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	3.761	54,6 (16,2) 18,0 106,0	41,7/58,3	ja: 296 (7,9) nein: 3.444 (92,1)	82,2 (19,6) 32,5 176,8	LE ± TVT: 1.492 (39,7) nur TVT: 2.269 (60,3)	107,3 (40,5) 27,3 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	3.753	54,7 (16,1) 18,0 93,0	42,3/57,7	ja: 334 (9,0) nein: 3.395 (91,0)	82,4 (20,1) 31,4 185,7	LE ± TVT: 1.491 (39,7) nur TVT: 2.262 (60,3)	107,2 (40,2) 24,5 310,2

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppen „Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **Frauen/Männer** **%**	**Vorausgegangene VKA-Therapie** **n (%)**	**Körpergewicht (in kg)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT** **n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**
≤ 50 ml/min							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	229	77,1 (9,8) 24,0 106,0	64,2/35,8	ja: 11 (4,8) nein: 218 (95,2)	67,2 (12,7) 41,3 106,0	LE ± TVT: 101 (44,1) nur TVT: 128 (55,9)	41,7 (6,1) 27,3 50,0
HOKUSAI-VTE Warfarin	228	76,8 (9,4) 37,0 95,0	64,9/35,1	ja: 20 (8,8) nein: 208 (91,2)	66,1 (14,4) 31,4 113,0	LE ± TVT: 102 (44,7) nur TVT: 126 (55,3)	41,9 (5,7) 24,5 50,0
> 50 ml/min bis < 80 ml/min							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	878	68,4 (11,2) 23,0 92,0	52,2/47,8	ja: 59 (6,7) nein: 819 (93,3)	71,9 (14,2) 32,5 130,0	LE ± TVT: 374 (42,6) nur TVT: 504 (57,4)	66,6 (8,4) 50,1 79,9
HOKUSAI-VTE Warfarin	899	68,9 (10,7) 19,0 94,0	49,8/50,2	ja: 85 (9,5) nein: 814 (90,5)	73,2 (14,8) 34,0 140,0	LE ± TVT: 411 (45,7) nur TVT: 488 (54,3)	66,6 (8,5) 50,1 79,9
≥ 80 ml/min							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	2.799	50,0 (14,2) 18,0 90,0	38,1/61,9	ja: 248 (8,9) nein: 2.551 (91,1)	86,0 (19,8) 37,0 176,8	LE ± TVT: 1.075 (38,4) nur TVT: 1.724 (61,6)	122,5 (34,0) 80,0 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	2.771	49,9 (14,0) 18,0 85,0	38,7/61,3	ja: 264 (9,5) nein: 2.507 (90,5)	86,4 (20,3) 39,0 185,7	LE ± TVT: 1.062 (38,3) nur TVT: 1.709 (61,7)	122,5 (33,7) 80,0 310,2

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppen „Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum**	**Geschlecht Frauen/ Männer %**	**Vorausgegangene VKA-Therapie: n (%)**	**Körpergewicht (in kg) Mittelwert (SD) Minimum Maximum**	**Medizinische Vorgeschichte: LE±TVT, nur TVT n (%)**	**Kreatinin-Clearance (in ml/min) Mittelwert (SD) Minimum Maximum**
ja							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	735	59,9 (19,2) 18,0 106,0	66,5/33,5	ja: 46 (6,3) nein: 687 (93,7)	61,9 (14,6) 32,5 155,6	LE ± TVT: 309 (42,0) nur TVT: 426 (58,0)	76,0 (33,0) 27,3 208,8
HOKUSAI-VTE Warfarin	728	60,2 (19,5) 19,0 95,0	66,3/33,7	ja: 68 (9,5) nein: 651 (90,5)	61,8 (16,3) 31,4 181,9	LE ± TVT: 311 (42,7) nur TVT: 417 (57,3)	75,0 (33,9) 24,5 301,5
nein							
HOKUSAI-VTE Edoxaban	3.408	54,7 (15,4) 18,0 93,0	37,5/62,5	ja: 288 (8,5) nein: 3.097 (91,5)	86,1 (17,6) 49,0 176,8	LE ± TVT: 1.354 (39,7) nur TVT: 2.054 (60,3)	111,6 (39,1) 27,7 381,2
HOKUSAI-VTE Warfarin	3.421	55,0 (15,2) 18,0 93,0	37,9/62,1	ja: 317 (9,3) nein: 3.086 (90,7)	86,6 (18,0) 42,0 185,7	LE ± TVT: 1.369 (40,0) nur TVT: 2.052 (60,0)	111,2 (38,6) 32,6 310,2

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 HOKUSAI-VTE-Studie wurde von Januar 2010 bis Juni 2013 als randomisierte, aktivkonrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose, lokalisiert in den poplitealen, femoralen oder iliakalen Beinvenen, und/oder symptomatischer Lungenembolie (LE) durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt umfasste symptomatische VTE-Rezidive als kombinierten Endpunkt aus TVT und LE. Die in zwei Behandlungsarme randomisierten Patienten erhielten (NM Heparin gefolgt von Edoxaban (60 mg) einmal täglich oder (NM) Heparin mit überlappendem Warfarin mit entsprechenden *Placebo-to-match*. Zudem bestand bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl ≤ 50 ml/min) oder geringem Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Patienten, die Verapamil, Chinidin, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol oder Intraconazol als Begleitmedikation einnahmen, die Notwendigkeit für eine Reduktion der Edoxaban-Dosis um 50 % (d. h. auf 30 mg Edoxaban einmal täglich).

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entsprechend dem ihnen zugeteilten Behandlungsarm entweder initial (NM) Heparin plus Warfarin-*Placebo-to-match* ([NM]-Heparin/Edoxaban-Behandlungsarm) oder (NM) Heparin plus Warfarin ([NM]-Heparin/Warfarin-Behandlungsarm) für mindestens fünf Tage, bis zwei (Schein-) INR-Werte von ≥ 2,0 mit einem Abstand von mindestens einem Kalendertag oder ein einzelner supratherapeutischer (Schein-) INR-Wert von ≥ 3,0 ermittelt wurde (mit der Annahme, dass ein therapeutischer INR-Wert, d. h. ≥ 2,0 mindestens für 24 Stunden erreicht worden war). Anschließend wurde die Gabe von (NM) Heparin beendet und der Patient begann mit der Einnahme von Edoxaban (60 mg einmal täglich) plus Warfarin-*Placebo-to-match* ([NM] Heparin/Edoxaban-Behandlungsarm) bzw. Edoxaban-*Placebo-to-match* plus Warfarin ([NM] Heparin/Warfarin-Behandlungsarm), um für insgesamt bis zu maximal 12 Monate bei einem stabilen (Schein-) INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu verbleiben. Alle Patienten wurden unabhängig von der Dauer der Therapie oder eines Studienabbruches bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung nachbeobachtet. Zusätzlich wurden alle Patienten 1 Monat nach Einnahme der letzten Studienmedikation einer Untersuchung zu Sicherheitsaspekten unterzogen. [Raskob 2013]

Das Studiendesign der HOKUSAI-VTE-Studie ermöglichte eine flexible Anpassung der Behandlungsdauer. Der Behandlungserfolg wurde bei den Studienvisiten überprüft und die Behandlung des Patienten unter Abwägung des therapeutischen Nutzens gegenüber den individuellen Risiken gegebenenfalls angepasst. Somit konnte der klinische Status eines Patienten die Behandlungsdauer beeinflussen, sodass individuelle Behandlungsdauern von

drei, sechs oder zwölf Monaten möglich waren. Jedoch sollten alle Patienten eine Behandlung von mindestens drei Monaten in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien erhalten. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010, Guyatt 2012, Konstantinides 2014]

Diese Vorgehensweise spiegelt die tägliche klinische Praxis wider und ermöglicht es dem Arzt, die Behandlung des Patienten bei Bedarf zu unterbrechen und anschließend wieder fortzusetzen.

Setzte ein Patient die Studienmedikation an mehr als drei aufeinanderfolgenden Tagen ab, so wurde dies als Unterbrechung der Studienbehandlung angesehen. Jegliches Absetzen der Studienmedikation an drei oder weniger aufeinanderfolgenden Tagen wurde als versäumte Dosiseinnahme definiert.

Auf diese Weise variierte die Behandlungsdauer bei den einzelnen Patienten und lag zwischen drei und zwölf Monaten.

Alle Patienten wurden unabhängig von ihrer tatsächlichen Behandlungsdauer für insgesamt 12 Monate weiter beobachtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde nach 12 Monaten, unabhängig von der tatsächlichen Therapiedauer des einzelnen Patienten ausgewertet. Die Sicherheitsendpunkte wurden nach der *On-Treatment*-Periode (Behandlung + 3 Tage) analysiert. Innerhalb der Auswertungen in der *Overall-Study*-Periode wurden unabhängig von der Therapiedauer alle Sicherheitsendpunkte bis zur letzten *Follow-up*-Visite erfasst. Durch die bis zu zwölfmonatige Gabe der Studienmedikation wurden verschiedene Therapiephasen bedacht, die derzeit in der klinischen Anwendung berücksichtigt werden. Nach der Initialbehandlung durch das (NM) Heparin umfassten diese sowohl die frühe Erhaltungsphase der VTE-Behandlung (bis einschließlich Monat 3) als auch die Sekundärprävention rezidivierender VTE-Ereignisse (ab Monat 4) jeweils im Vergleich zu einem aktiven Komparator, hier dem Warfarin. Die mediane Studiendauer (*Overall-Study*-Periode) im (NM) Heparin/Edoxaban- und (NM) Heparin/Warfarin-Behandlungsarm lag in dieser Studie bei jeweils 374,0/373,0 Tagen, wohingegen die mediane Behandlungsdauer 267,0/266,0 Tage betrug.

Durch das ereignisgesteuerte Studiendesign der HOKUSAI-VTE-Studie war das Auftreten von insgesamt 220 primären Wirksamkeitsereignissen in der modifizierten *Intention-to-Treat*-(mITT)-Population vorgesehen. Gemäß der Angaben zu den Schätzungen aus dem Originalprotokoll war die Randomisierung von 7.500 Patienten geplant gewesen, um insgesamt 256 primäre Wirksamkeitsereignisse in der mITT-Population zu erreichen. Aufgrund von Hochrechnungen, basierend auf den verblindeten, akkumulierten Ereignissen, wurde die Gesamtzahl an randomisierten Patienten auf 8.292 erhöht, um im Studienverlauf insgesamt 220 primäre Endpunktereignisse in der mITT-Population erreichen zu können.

Im Verlauf der Studie wurde die Anzahl adjudizierter primärer Wirksamkeitsereignisse überwacht und die Randomisierung beendet, sobald die erforderliche Anzahl an Ereignissen erreicht worden war. Basierend auf dem Datum, an dem die Randomisierung abgeschlossen worden war, wurde ein globales Datum für das Ende der Behandlung festgelegt, welches eine

bis zu sechsmonatige Behandlung des letzten randomisierten Patienten ermöglichte. Alle Patienten schlossen die Behandlung vor oder zum Datum des Behandlungsendes ab. Ein Monat nach dem letzten Behandlungstag fand eine finale Studienvisite statt. Alle Patienten sollten die *Follow-up*-Sicherheitsvisite vor oder am Tag der finalen Studienvisite abgeschlossen haben.

Studienpopulation

Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Frauen und Männer (Erwachsenenalter entsprechend den Landesgesetzen) mit symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose, lokalisiert in den poplitealen, femoralen oder iliakalen Beinvenen, und/oder symptomatischer LE, jeweils auf Zentrumsebene durch adäquate diagnostische bildgebende Verfahren nachgewiesen, die eine Behandlung mit Antikoagulanzien benötigten. Durch die initiale Therapieeinleitung mit (NM) Heparin war es möglich, ein breites Spektrum an Patienten mit VTE in die Studie aufzunehmen, einschließlich Patienten mit einer schweren Form der Lungenembolie. Zudem wurden auch gebrechliche Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und Patienten mit unprovozierter VTE in die HOKUSAI-VTE-Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 8.292 Patienten in die HOKUSAI-VTE-Studie randomisiert und stratifiziert nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT oder nur TVT), Risikofaktoren zu Studienbeginn (ausschließlich temporärer Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.], oder alle Weiteren), Notwendigkeit der Dosisreduzierung auf 30 mg Edoxaban/*Placebo-to-match* einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg, einer CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, und einer Begleitmedikation mit Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol sowie Intraconazol oder den P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin. Dabei erfolgte die Zuteilung in die Behandlungsarme (NM) Heparin/Edoxaban 60/30 mg (4.143 Patienten) und (NM)-Heparin/Warfarin (4.149 Patienten) im Verhältnis 1:1. Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte anhand der mITT-Population, welche 4.118 Patienten im 60/30 mg (NM) Heparin/Edoxaban-Behandlungsarm und 4.122 Patienten im (NM)-Heparin/Warfarin-Behandlungsarm umfasste. Im nachfolgenden Flussdiagramm (siehe Abbildung 3) sind die genaue Gruppenzugehörigkeit und die Ausschlussgründe detailliert dargestellt.

Die Einnahme von Begleitmedikationen war zwischen den Behandlungsgruppen (Edoxaban vs. Warfarin) vergleichbar, wobei am häufigsten Antikoagulanzien (39,2 % bzw. 40,2 %; darunter am häufigsten Heparine [28,4 % vs. 29,9 %]), gefolgt von Ras-Inhibitoren (27,8 % bzw. 29,8 %) und NSAR (ohne Aspirin; 23,8 % bzw. 24,1 %) eingenommen wurden (siehe Tabelle 4-13). Die Analyse der Einnahme von Begleitmedikationen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population für die *Overall-Study*-Periode (N = 8.240).

Demografische Charakteristika der Patientenpopulationen

Alle demografischen Charakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Edoxaban vs. Warfarin) vergleichbar.

Der Anteil an männlichen Patienten überwog in beiden Behandlungsarmen (Edoxaban: 57,4 % bzw. Warfarin: 57,1 %), und das mittlere Alter der Patienten lag bei 55,6/55,9 Jahren. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug 81,8/82,8 kg. Die mittlere CrCl lag bei 105,2 ml/min (Edoxaban) und 104,9 ml/min (Warfarin). Weiterhin gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorausgegangener VKA-Therapie und der Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT). So wurde bei 8,1 %/9,3 % der Patienten eine vorausgegangene VKA-Therapie dokumentiert. Bei Vorstellung der Patienten zu Studienbeginn litten 59,9/59,5 % der Patienten an einer TVT und 40,1 %/40,5 % der Patienten an einer LE ± TVT (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt waren 7.181 Patienten (entspricht 86,6 %) jünger als 75 Jahre. In der Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ war der Anteil an Frauen etwa 18 Prozentpunkte höher als in der Subgruppe „Alter < 75 Jahre“ (siehe Tabelle 4-15). Zudem waren die älteren Patienten (≥ 75 Jahre) im Durchschnitt 8,5 kg (Edoxaban) bzw. 11,8 kg (Warfarin) leichter als die jüngeren Patienten. Der Anteil an Patienten mit vorausgegangener VKA-Therapie war zwischen den Behandlungsarmen und den beiden Subgruppen vergleichbar: Während in der Subgruppe „Alter < 75 Jahre“ bei 38,7 %/39,1 % der Patienten eine LE ± TVT dokumentiert wurde, traf dies in der Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ auf 49,6 %/49,8 % der Patienten zu. Im Gegensatz dazu war in der Subgruppe „Alter < 75 Jahre“ bei einem um etwa 10 Prozentpunkte größeren Anteil an Patienten nur eine TVT bei Vorstellung dokumentiert worden. Die jüngeren Patienten wiesen mit 112,1 bzw. 111,6 ml/min (Edoxaban vs. Warfarin) eine deutlich höhere CrCl auf als die älteren Patienten (CrCl 61,8 ml/min bzw. 60,4 ml/min).

Das Alter war zwischen den Subgruppen „Geschlecht (weiblich, männlich)“ vergleichbar. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt etwa 11 kg schwerer als die weiblichen Patienten. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorausgegangener VKA-Therapie zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Therapiearmen und Subgruppen. Weibliche Patienten wiesen um etwa 8 Prozentpunkte häufiger eine LE ± TVT auf als männliche Patienten. Männliche Patienten hingegen wiesen um 8 Prozentpunkte häufiger eine TVT alleine auf. Zudem hatten männliche Patienten im Durchschnitt eine um etwa 10,6 (Edoxaban) bzw. 8,9 ml/min (Warfarin) höhere CrCl als weibliche Patienten (siehe Tabelle 4-16).

Insgesamt stammten 43,8 % der Patienten aus dem europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz. Patienten aus dem europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz waren im Durchschnitt etwa 2 Jahre älter als Patienten aus den restlichen Regionen. Generell nahmen in beiden Subgruppen mehr Männer als Frauen an der Studie teil, wobei in den restlichen Regionen der Anteil an Frauen geringfügig höher war als im europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz. Patienten aus dem europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz waren im Mittel etwa 5 kg schwerer als Patienten aus den restlichen Regionen. Hinsichtlich der Kreatinin-Clearance traten keine wesentlichen Unterschiede auf. Patienten aus dem europäischen Wirtschaftsraum und der Schweiz hatten etwas seltener im Vorfeld eine VKA-Therapie erhalten. Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen zeigten sich in der

medizinischen Vorgeschichte: Patienten aus Europa wiesen mit 46,8 % (Edoxaban) bzw. 47,2 % (Warfarin) häufiger eine LE ± TVT auf als Patienten aus den restlichen Regionen mit 34,9 % (Edoxaban) bzw. 35,3 % (Warfarin). Der Anteil an Patienten mit TVT alleine war somit bei Patienten aus den restlichen Regionen mit etwa 65 % häufiger als bei Patienten aus Europa (ca. 53 %; siehe Tabelle 4-17).

Bei 40 % der Patienten wurde bei Vorstellung eine „LE ± TVT“ diagnostiziert versus „nur TVT“. Patienten der Subgruppe „LE ± TVT“ waren im Durchschnitt ca. 2 Jahre älter als Patienten der Subgruppe „nur TVT“. Insgesamt war der Anteil an Männern in der Subgruppe „nur TVT“ um etwa 8 Prozentpunkte höher als in der Subgruppe „LE ± TVT“. Das Körpergewicht war zwischen den Subgruppen und Therapiearmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer vorausgegangenen VKA-Therapie war in der Subgruppe „nur TVT“ um 4,7 (Edoxaban) bzw. 4,0 Prozentpunkte (Warfarin) geringer als in der Subgruppe „LE ± TVT“. Die CrCl war in der Subgruppe „nur TVT“ mit 106,0 (Edoxaban)/106,9 (Warfarin) ml/min vs. 104,0/101,8 ml/min in der Subgruppe „LE ± TVT“ geringfügig höher (siehe Tabelle 4-18).

Der Anteil an Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg betrug 12,7 % der Gesamtpopulation. Dabei war das mittlere Alter zwischen den beiden Subgruppen (≤ 60 kg, > 60 kg) vergleichbar. In der Subgruppe „≤ 60 kg“ waren etwa 71 % der Patienten weiblich, während in der Subgruppe „> 60 kg“ der Anteil an Männern mit ca. 61 % überwog. Hinsichtlich einer vorausgegangenen VKA-Therapie und der medizinischen Vorgeschichte (LE ± TVT, nur TVT) gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Subgruppen und den Therapiearmen, wobei Patienten in der Edoxaban-Behandlungsgruppe der Subgruppe „≤ 60 kg“ etwas seltener im Vorfeld eine VKA-Therapie erhalten hatten als Patienten der anderen Gruppen. Die mittlere CrCl lag bei Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg mit 108,7 (Edoxaban)/108,5 (Warfarin) ml/min versus 81,8 (Edoxaban)/80,0 (Warfarin) ml/min deutlich oberhalb der CrCl von Patienten mit einem geringeren Körpergewicht (siehe Tabelle 4-19).

Bei insgesamt 9,4 % der Patienten wurde eine Krebserkrankung in der medizinischen Vorgeschichte dokumentiert. Diese Patienten waren im Durchschnitt etwa 12 Jahre älter als nicht an Krebs erkrankte Patienten. Während der Anteil an Frauen und Männern bei Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte nur geringfügig abwich, überwog der Anteil an Männern ohne anamnestischer Krebserkrankung (58,3 % [Edoxaban] bzw. 57,7 % [Warfarin] gegenüber dem der Frauen (41,7 % [Edoxaban] bzw. 42,3 % [Warfarin]). Es gab keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf das Körpergewicht zwischen den beiden Subgruppen. Patienten mit Krebserkrankung in der Vorgeschichte hatten geringfügig häufiger im Vorfeld eine VKA-Therapie erhalten als Patienten ohne Krebserkrankung. Eine LE ± TVT wurde bei Patienten mit Krebserkrankung in beiden Therapiearmen häufiger dokumentiert als bei Patienten ohne Krebserkrankung (44,8 % [Edoxaban]/47,7 % [Warfarin] vs. jeweils 39,7 % [Edoxaban, Warfarin]). Somit trat eine TVT bei Patienten ohne Krebserkrankung vergleichsweise öfter auf. Die durchschnittlichen Werte der CrCl lagen bei Patienten mit

Krebserkrankung in der Vorgeschichte deutlich unterhalb den Werten der Patienten ohne Krebserkrankung (siehe Tabelle 4-20).

Der Großteil der Patienten (71 %) wies eine CrCl von ≥ 80 ml/min auf. Das durchschnittliche Alter war mit etwa 77 Jahren in der Subgruppe mit der niedrigsten CrCl (≤ 50 ml/min) am höchsten. Patienten mit einer CrCl > 50 ml/min bis < 80 ml/min waren im Durchschnitt 68,4 bzw. 68,9 Jahre (Edoxaban/Warfarin) alt. Am jüngsten waren die Patienten in der Subgruppe mit der höchsten CrCl (≥ 80 ml/min) mit durchschnittlich 50 Jahren. Der Anteil an Frauen überwog in der Subgruppe CrCl ≤ 50 ml/min, während in der Subgruppe CrCl > 50 ml/min bis < 80 ml/min der Anteil an Männern und Frauen vergleichbar war. In der Subgruppe CrCl ≥ 80 ml/min überwog der Anteil an Männern. Patienten mit einer CrCl ≥ 80 ml/min waren mit durchschnittlich 86,0/86,4 kg Körpergewicht am schwersten, gefolgt von Patienten mit einer mittleren CrCl von > 50 ml/min bis < 80 ml/min (durchschnittliches Körpergewicht 71,9/73,2 kg) und den Patienten mit einer CrCl von ≤ 50 ml/min mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,2/66,1 kg. Generell war der Anteil an Patienten mit vorausgegangener VKA-Therapie zwischen den Subgruppen und Therapiearmen vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer vorausgegangenen VKA-Therapie war jedoch im Edoxaban-Arm in der Subgruppe CrCl ≤ 50 ml/min mit 4,8 % gegenüber den anderen Gruppen, bei denen die Anteile zwischen 6,7 % und 9,5 % lagen, leicht geringer. Hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte war der Anteil an Patienten mit LE ± TVT in der Subgruppe CrCl ≥ 80 ml/min mit 38,4 %/38,3 % gegenüber den anderen Subgruppen, bei denen die Anteile an Patienten mit LE ± TVT zwischen 42,6 % und 45,7 % lagen, etwas geringer (siehe Tabelle 4-21).

Bei insgesamt 17,6 % der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Dosisadjustierung vorgenommen. Diese Patienten waren im Durchschnitt etwa 5 Jahre älter als Patienten ohne Dosisadjustierung. Der Anteil weiblicher Patienten in der Subgruppe von Patienten mit Dosisadjustierung war bei Randomisierung nahezu doppelt so hoch (66,5 % [Edoxaban] bzw. 66,3 % [Warfarin]) wie im Vergleich zur Subgruppe ohne Dosisadjustierung (37,5 % [Edoxaban] bzw. 37,9 % [Warfarin]). Dementsprechend betrug der Anteil männlicher Patienten nur nahezu die Hälfte vom Anteil an Patienten in der Subgruppe ohne Dosisadjustierung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Patienten mit Dosisadjustierung hatten im Edoxaban-Behandlungsarm im Vorfeld etwas seltener eine VKA-Therapie erhalten als Patienten im Warfarin-Behandlungsarm und Patienten ohne Dosisadjustierung. Letztgenannte waren im Durchschnitt etwa 25 kg schwerer als Patienten mit Dosisadjustierung. Eine LE ± TVT wurde bei Patienten mit Dosisadjustierung etwas häufiger dokumentiert als bei Patienten ohne Dosisadjustierung (42,0 % [Edoxaban]/42,7 % [Warfarin] vs. 39,7 % [Edoxaban]/40,0 % [Warfarin]). Ein umgekehrtes Bild zeigte sich für TVT in der medizinischen Vorgeschichte. Ferner lagen die CrCl-Werte bei Patienten mit Dosisadjustierung bei Randomisierung im Durchschnitt deutlich unterhalb den Werten der Patienten in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-22).

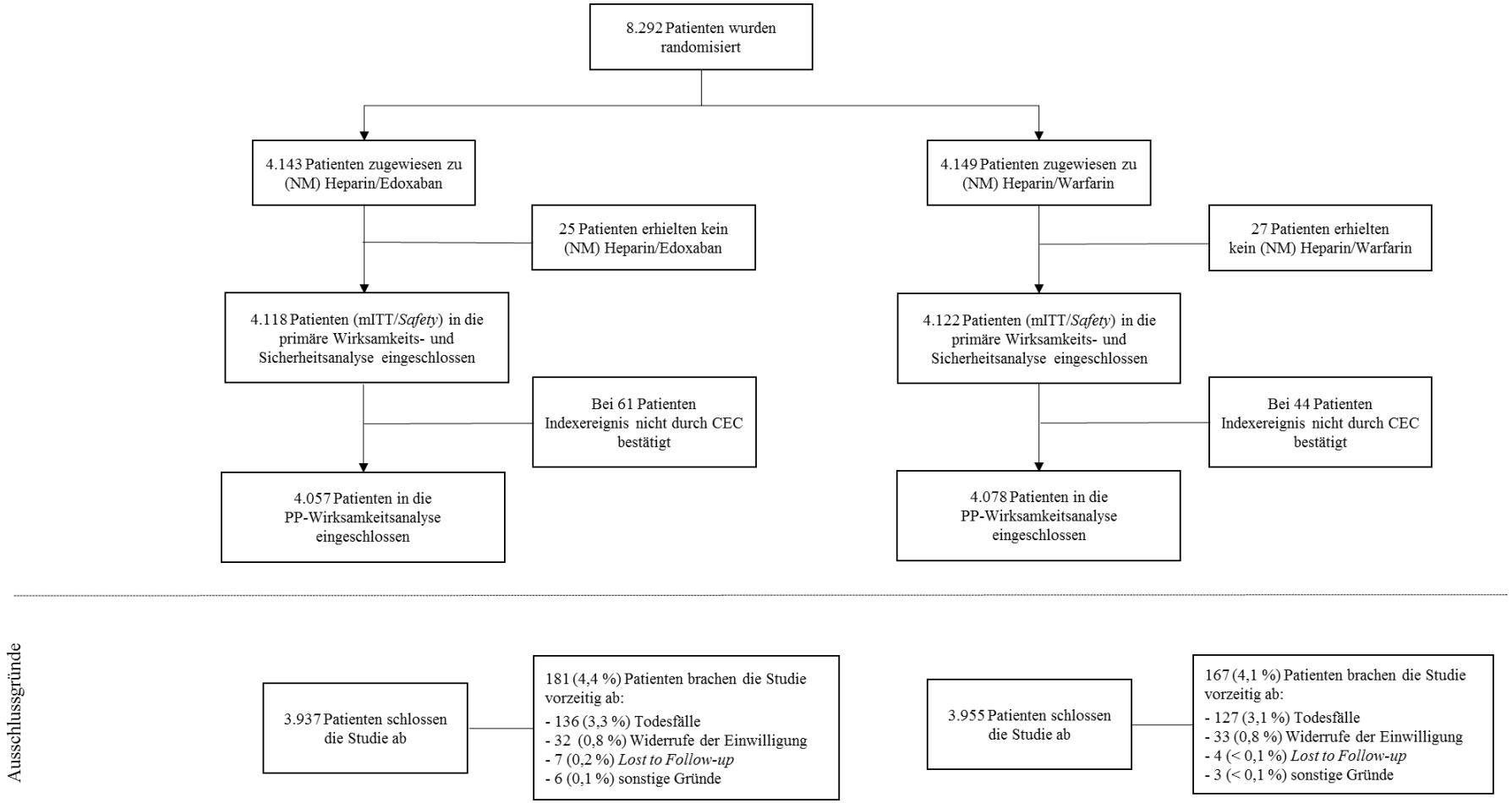


Abbildung 3: Studienaufnahme, Randomisierung und mITT- bzw. PP-Analyse in der Studie HOKUSAI-VTE

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der HOKUSAI-VTE-Studie sind insgesamt gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. So spiegelt die Studienpopulation sowohl in den allgemeinen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht und Herkunft), als auch bei den krankheitsspezifischen Kriterien (vorausgegangene VKA-Therapie, Diagnose bei Vorstellung und Kreatinin-Clearance) den deutschen Versorgungskontext gut wider.

Die Häufigkeit von VTE steigt mit zunehmendem Alter deutlich an, wobei der Anstieg der Inzidenzrate nicht linear ist, sondern ab einem Alter von etwa 45 Jahren exponentiell zunimmt. [Anderson 2003, Diehm C. 2012, Heit 2000, White 2003] Für die Jahre 2012 und 2013 lag die Inzidenzrate in Deutschland bei 1,67 bis 1,95/1.000. Die ermittelte Prävalenz für das Jahr 2013 wird mit 4,2/1.000 angegeben. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a]

Kontrovers wird in der Literatur der Einfluss des Geschlechts diskutiert. Größtenteils geht man davon aus, dass Männer und Frauen in etwa gleichermaßen betroffen sind. [Anderson 1991, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2010, Nordstrom 1992, Silverstein 1998] Dies bestätigt sich auch anhand der Daten eines deutschen, prospektiven Registers zur Markteinführung von neuen oralen Antikoagulanzien. Laut einer Studie von *Beyer-Westendorf et al*. zur Beurteilung der Sicherheit bei einem Switch der Antikoagulationstherapie von VKA auf Dabigatran oder Rivaroxaban betrug demnach der Anteil männlicher Patienten mit VTE 49,3 %. [Beyer-Westendorf 2014] Und auch die Auswertung der Daten eines deutschlandweiten VTE-Registers ergab in einer Studie zur Analyse der Umstände, welche zur Entwicklung einer VTE führen, einen Anteil männlicher Patienten von 46 % zu 54 % weiblicher Patienten. [Kröger 2014]

Mit einem durchschnittlichen Alter von 55,8 Jahren und einer annähernd gleichmäßigen Geschlechterverteilung (42,8 % Frauen/57,3 % Männer) ist die Patientenpopulation der HOKUSAI-VTE-Studie somit vergleichbar mit den durchschnittlich von VTE betroffenen Patienten in Deutschland. Zudem wurden die Patienten für die HOKUSAI-VTE-Studie hauptsächlich in Europa rekrutiert, sodass 69,9 % der Patienten kaukasisch waren.

Bei der VTE handelt es sich zumeist um eine TVT, in dessen Folge es bei 30 % bis 50 % der Fälle zu einer LE kommen kann. [Diehm C. 1997, Goldhaber 1999, Tapson 2008, White 2003] Übereinstimmend dazu wiesen in der HOKUSAI-VTE-Studie 59,7 % der Patienten in der medizinischen Vorgeschichte eine TVT auf. Bei 40,3 % der Patienten hatte sich sowohl eine TVT als auch eine LE ereignet.

Gemäß DGA-Leitlinien wird nach der Akutbehandlung einer VTE die Sekundärprophylaxe mit VKA empfohlen. [Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2010] Diese sollte bereits am 1. oder 2. Tag begonnen werden mit dem Ziel, den Patienten auf einen Zielbereich der INR zwischen 2,0 und 3,0 einzustellen. Vor dem Switch der Patienten der HOKUSAI-VTE-Studie auf die Studienmedikation waren 91,3 % der Patienten gemäß dieser Therapieempfehlung mit VKA behandelt worden, sodass auch im Hinblick auf die

vorausgegangene Therapie von einer für den deutschen Versorgungskontext repräsentativen Patientenpopulation ausgegangen werden kann.

Besondere Beachtung ist Patienten mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen zu schenken, da für diese ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wenn sie nach einer VTE therapeutisch antikoaguliert werden. So werden in den Leitlinien zur VTE-Prophylaxe für diese Patienten einige Wirkstoffe als kontraindiziert angegeben. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2010] Für andere Wirkstoffe wird eine erhöhte Kontrollintensität empfohlen oder eine Dosisreduktion vorgesehen. In der HOKUSAI-VTE-Studie findet die ganze Bandbreite der Risikogruppen Beachtung. So berücksichtigte das Studienkollektiv mit einer Spannweite der Kreatinin-Clearance von 24,5 ml/min bis 381,2 ml/min Patienten mit normaler Nierenfunktion, mit milden, moderaten und schweren Funktionseinschränkungen bis hin zu Patienten mit chronischem Nierenversagen.

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 4-23: 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			
HOKUSAI-VTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der HOKUSAI-VTE-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(n) Kitnummer(n) bereitgestellt. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen. Für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden gemäß ihrer Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT), den Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.] vs. alle Weiteren) und der Notwendigkeit zur Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban/Edoxaban-Placebo (Körpergewicht ≤ 60 kg, CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min sowie Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren [wie Verapamil oder Chinidin]) 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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Mortalität

Studie	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	VTE-bedingte Mortalität	Tödliche Blutung
HOKUSAI-VTE	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Morbidität

Studie	Symptomatisches VTE-Rezidiv	Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose	Tiefe Venenthrombose	Nicht tödlicher Schlaganfall	Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität	MACE
HOKUSAI-VTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-26: 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
HOKUSAI-VTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Größere Blutung oder KRNG Blutung	Jegliche Blutung	Unerwünschte Ereignisse	UE nach SOC/PT sowie adjudizierte Blutungsereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund von UE	Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität
HOKUSAI-VTE	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 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung

HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde definiert als alle Todesfälle, die in der *Overall-Study*-Periode unabhängig von der Todesursache auftraten. Die *Overall-Study*-Periode wurde definiert als Zeitspanne ausgehend vom Referenzdatum (Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis zur letzten Follow-up-Studienvisite. Alle Todesfälle, die bis zur letzten Follow-up-Studienvisite eintraten, wurden der *Overall-Study*-Periode zugeordnet.
	Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.
	Das adjudizierende *Clinical Events Committee* (CEC) ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:
	• VTE bedingter Tod:
	  ○ Lungenembolie als Ursache,
	  ○ Tod unklarer Genese, VTE als Grund kann nicht ausgeschlossen werden.
	• kardiovaskulär-bedingter Tod:
	  ○ akuter Myokardinfarkt (MI) als Ursache,
	  ○ ischämischer Schlaganfall als Ursache,
	  ○ andere kardiale Genese (z. B. Herzklappen-Schädigung, Arrhythmie, Endokarditis).
	• andere Todesursache:
	  ○ Blutung,
	  ○ Malignom,
	  ○ Infektionserkrankung,
	  ○ andere bekannte Todesursache, spezifiziert durch das CEC.
	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 4-28: 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**
HOKUSAI-VTE	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 4-29: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtmortalität					
HOKUSAI-VTE	4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35] p = 0,63
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-30: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Gesamtmortalität							
HOKUSAI-VTE	4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35] p = 0,61	1,07 [0,84; 1,36] p = 0,61	0,20 [-0,56; 0,96] p = 0,61

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.

Die Gesamtmortalität betrug 3,3 % (138/4.143) in der Edoxaban-Gruppe und 3,1 % (130/4.149) in der Warfarin-Gruppe (Tabelle 4-29, Tabelle 4-30). Das Risiko, im Verlauf der Studie zu versterben, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,06, 95 %-KI [0,84; 1,35], p = 0,63). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-30).

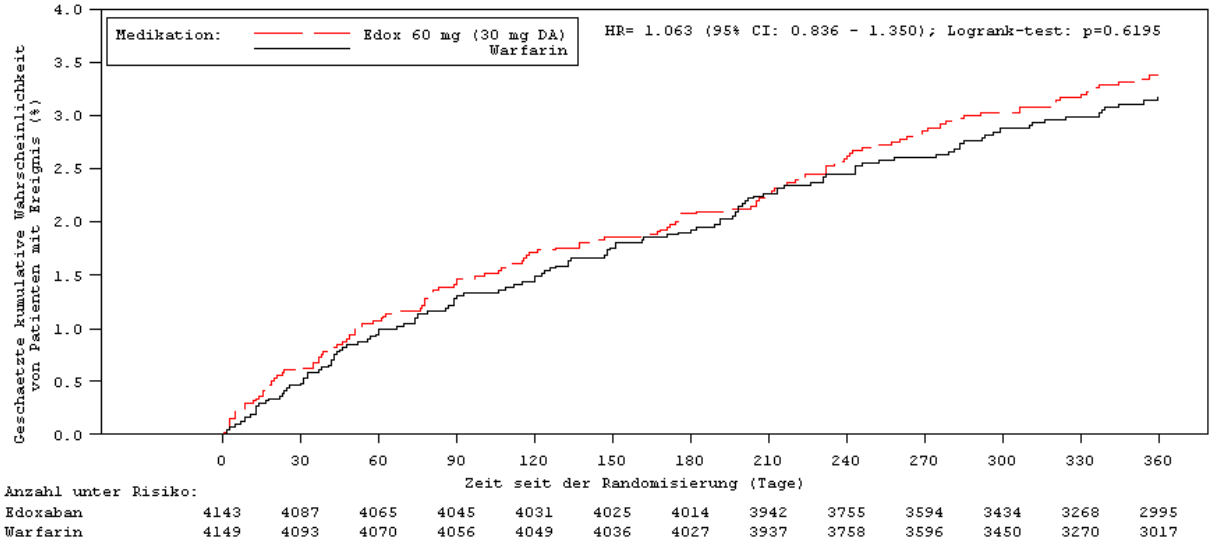


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtmortalität“

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 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ wurde als Teil der Gesamtmortalität im Studienbericht ausgewertet. Todesfälle, die auf eine kardiovaskuläre Genese zurückgeführt wurden, wurden hierbei als separater Endpunkt ausgewertet. Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“ umfasste alle Todesfälle, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten und die auf eine kardiovaskuläre Genese zurückzuführen waren. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Das adjudizierende CEC ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu: • akuter Myokardinfarkt als Ursache, • ischämischer Schlaganfall als Ursache, • andere kardiale Genese (z. B. Herzklappen-Schädigung, Arrhythmie, Endokarditis). 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 4-32: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-33: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität					
HOKUSAI-VTE	4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,15 [0,55; 2,42] p = 0,71
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-34: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Kardiovaskuläre Mortalität							
HOKUSAI-VTE	4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,16 [0,55; 2,43] p = 0,70	1,16 [0,55; 2,43] p = 0,70	0,05 [-0,20; 0,30] p = 0,70

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.

Insgesamt verstarben 0,4 % (15/4.143) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,3 % (13/4.149) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einer kardiovaskulären Ursache (Tabelle 4-33, Tabelle 4-34). Das Risiko, im Verlauf der Studie an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,15, 95 %-KI [0,55; 2,42], p = 0,71 Tabelle 4-33). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin bei der Betrachtung des Endpunkts „Kardiovaskuläre Mortalität“ (Tabelle 4-34).

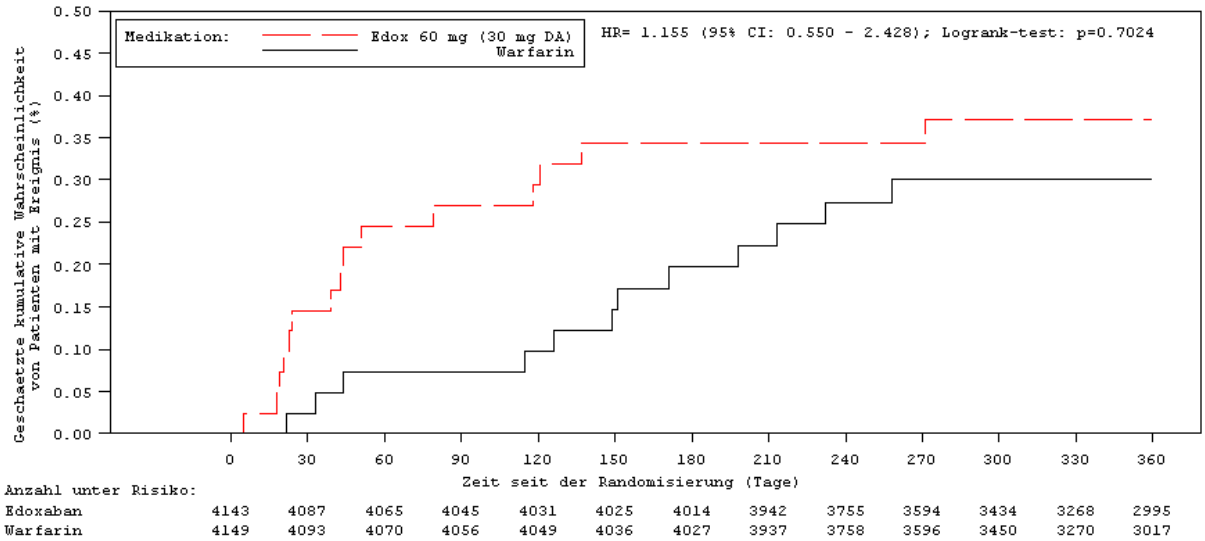


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Mortalität“

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.

4.3.1.3.1.1.3 Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“– RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „VTE-bedingte Mortalität“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ wurde im Studienbericht als Teil der Gesamtmortalität ausgewertet. Die Darstellung der Todesfälle, die auf eine VTE-bedingte Genese zurückgeführt wurden, wurde hier als separater Endpunkt ausgewertet. Dieser Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Es wurden die Todesfälle ausgewertet, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten und auf eine VTE zurückzuführen waren oder bei denen kein anderer Grund zu eruieren war und eine VTE-Genese nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Alle Todesfälle, die bis zur letzten Follow-up-Studienvisite eintraten, wurden der *Overall-Study*-Periode zugeordnet. Das adjudizierende CEC ordnete alle Fälle unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu: • Lungenembolien (LE), • unerklärte Fälle und Fälle, bei welchen ein Zusammenhang mit einem VTE bestand. 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „VTE-bedingte 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
HOKUSAI-VTE	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 „VTE-bedingte Mortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingte 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
VTE-bedingte Mortalität					
HOKUSAI-VTE	4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74] p = 0,90
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „VTE-bedingte 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 [95 %-KI] p-Wert**
VTE-bedingte Mortalität							
HOKUSAI-VTE	4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74] p = 0,89	1,04 [0,62; 1,75] p = 0,89	0,03 [-0,33; 0,38] p = 0,89

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.

Insgesamt verstarben 0,7 % (29/4.143) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,7 % (28/4.149) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einer VTE-bedingten Ursache (Tabelle 4-37; Tabelle 4-38). Das Risiko, im Verlauf der Studie an einem VTE-bedingten Ereignis zu versterben, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,04, 95 %-KI [0,62; 1,74], p = 0,90, Tabelle 4-37). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin bei der Betrachtung des Endpunkts „VTE-bedingte Mortalität“ (Tabelle 4-38).

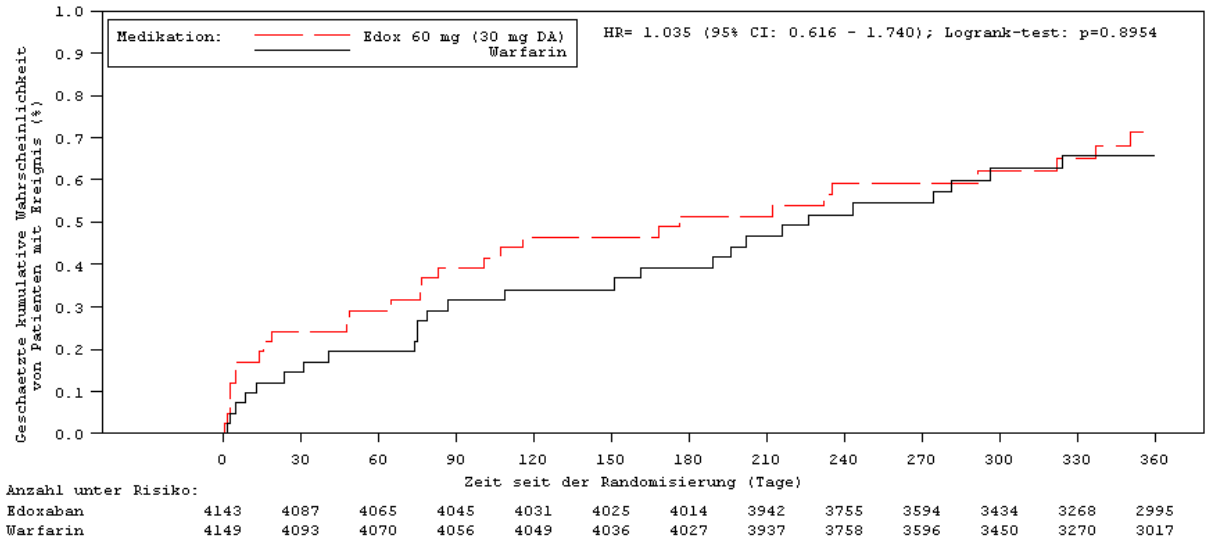


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“

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.

4.3.1.3.1.1.4 Endpunkt „Tödliche Blutung“– RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Tödliche Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Tödliche Blutung“ wurde als Teil der Gesamtmortalität im Studienbericht ausgewertet. Die Darstellung der Todesfälle, die auf eine Blutung zurückgeführt wurden, wurde hier als separater Endpunkt ausgewertet. Der Endpunkt „Tödliche Blutung“ umfasste alle Todesfälle aufgrund einer Blutung, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. 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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tödliche 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
HOKUSAI-VTE	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 „Tödliche Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tödliche Blutung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Tödliche 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tödliche Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65] p = 0,32

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Tödliche 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**
Tödliche Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65] p = 0,32	0,60 [0,22; 1,65] p = 0,32	-0,10 [-0,29; 0,09] 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 ITT-Population.

Im Verlauf der Studie trat in 0,2 % (6/4.143) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und 0,2 % (10/4.149) der Fälle in der Warfarin-Gruppe eine tödliche Blutung auf (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42). Das Risiko für das Auftreten einer tödlichen Blutung war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,60, 95 %-KI [0,22; 1,65], p = 0,32; Tabelle 4-41). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-42).

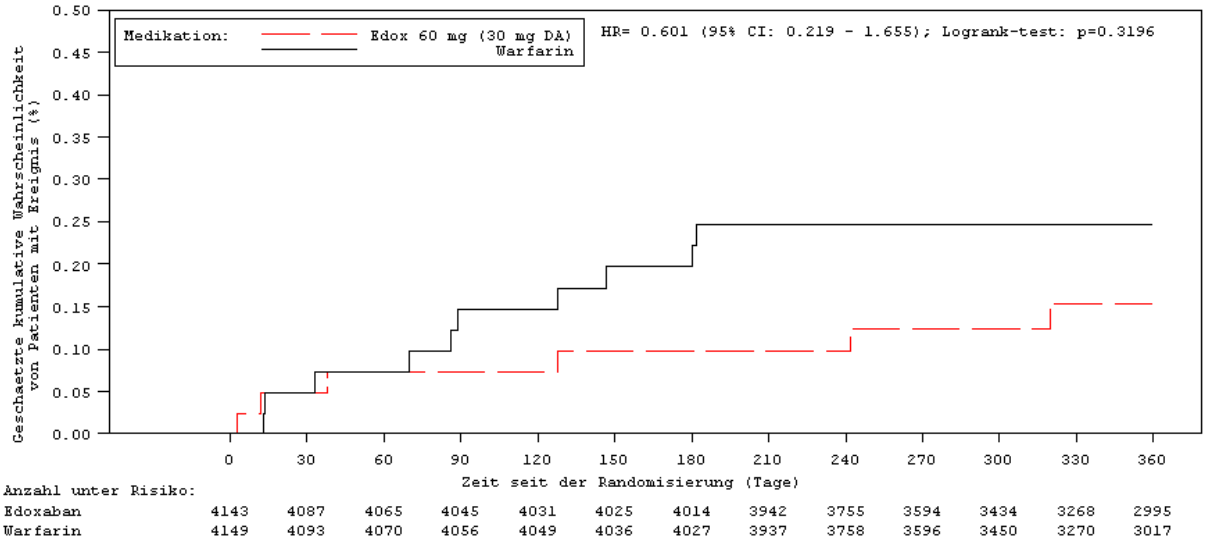


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tödliche Blutung“

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.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Morbidität“ - RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“– RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Dieser Endpunkt wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ausgewertet. Der Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus den Einzelereignissen tiefe Venenthrombose (TVT), nicht tödliche Lungenembolie und tödliche Lungenembolie zusammensetzte. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung dieses Endpunkts für die mITT-Population, da dieser Endpunkt als primärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie definiert wurde. Das verblindete CEC musste die aufgetretenen Fälle beurteilen und adjudizieren. Symptome einer TVT beinhalteten Schmerzen, Rötungen, Wärmegefühl, Schwellungen, Spannungsgefühl und Fußhebeschwäche. Die Diagnose einer TVT verlangte eine der folgenden Diagnosestellungen: • eine durch eine Kompressionssonographie diagnostizierte nicht komprimierbare Vene, • ein durch eine Phlebographie diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt, • ein durch ein Spiral-/Kontrast-CT diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt der Beine. Wenn zu Beginn (der Studie) keine Abklärung einer TVT durchgeführt wurde, musste mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: • ein durch eine Ultraschalldiagnostik diagnostiziertes nicht komprimierbares Venensegment; ein durch eine Venographie oder durch ein CT oder eine MR-Venographie diagnostizierter luminaler Füllungsdefekt, • ein auffälliger Kompressionsultraschall-Befund bei vorherigem Normalbefund oder, wenn im Vorbefund bereits nicht komprimierbare Venenanteile aufgefallen waren, ein substanzielles Wachstum (≥ 4 mm) des Thrombus während voller Kompression. • eine Zunahme eines bestehenden intraluminalen Füllungsdefekts, oder ein neuer intraluminaler Füllungsdefekt, oder eine Zunahme nicht sichtbarer Venen bei Vorliegen eines Abbruchs in der CT- oder MT-Venographie. Alle tiefen Venenthrombosen waren nicht tödliche Ereignisse. Symptome einer Lungenembolie beinhalteten plötzlich einsetzende Phasen einer Dyspnoe, einer Tachypnoe, einer Hypotension und einer Hypoxämie. Palpitationen, Husten, Angst und Lichtempfindlichkeit konnten ebenso auftreten. Eine LE lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zur Diagnosestellung zutraf: • ein durch ein Spiral-CT diagnostizierter (neuer) intraluminaler Füllungsdefekt in (sub-) segmentalen oder näher zur Körpermitte hin (proximal) liegenden Pulmonalarterien-Ästen, • ein neuer intraluminaler Füllungsdefekt oder eine Vergrößerung eines bestehenden Defektes oder ein plötzlicher Verschluss eines Gefäßes von einem Durchmesser von mehr als 2,5 mm im Pulmonalisangiogramm, • ein neuer Perfusionsdefekt von mindestens 75 % eines Lungensegmentes mit normaler Sauerstoffbilanz (hohe Wahrscheinlichkeit), diagnostiziert durch eine kombinierte Perfusions-/Ventilations-Lungenszintigraphie; bei einem Lungenscan ohne Befund ein zusätzlicher sonographischer oder venographischer Nachweis einer neuen TVT. Die Diagnose einer tödlichen Lungenembolie setzte mindestens eines der folgenden Kriterien

	voraus: • objektiver diagnostischer Nachweis, • Autopsie bei einem Todesfall, für den kein Grund dokumentiert wurde und bei dem eine LE/TVT nicht ausgeschlossen werden konnte. Es erfolgte jeweils eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse inklusive der Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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**
HOKUSAI-VTE	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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)[b]					
HOKUSAI-VTE	4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14] p = 0,40
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)[c]					
HOKUSAI-VTE	4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,70; 1,13] p = 0,34

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.
KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)[b]							
HOKUSAI-VTE	4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,91 [0,72; 1,14] p = 0,40	0,90 [0,71; 1,15] p = 0,40	-0,33 [-1,11; 0,44] p = 0,40
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)[c]							
HOKUSAI-VTE	4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,71; 1,12] p = 0,33	0,89 [0,70; 1,13] p = 0,33	-0,39 [-1,16; 0,39] p = 0,33

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ zeigen, dass sowohl bei Betrachtung der ITT-Population als auch der mITT-Population bei 3,2 % (ITT-Population: 132/4.143; mITT-Population: 130/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 3,5 % (ITT-Population: 146/4.149; mITT-Population: 146/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe ein symptomatisches VTE-Rezidiv auftrat (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46). Das Risiko, im Verlauf der Studie ein symptomatisches VTE-Rezidiv zu erleiden, war in beiden Auswertungspopulationen zwischen den Therapiearmen vergleichbar (ITT-Population: HR = 0,90, 95 %-KI [0,72; 1,14], p = 0,40; mITT-Population: HR = 0,89, 95 %-KI [0,70; 1,13], p = 0,34; Tabelle 4-45). Keine der betrachteten Populationen zeigte signifikante Unterschiede bei den Effektschätzern RR, OR und ARR zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-46).

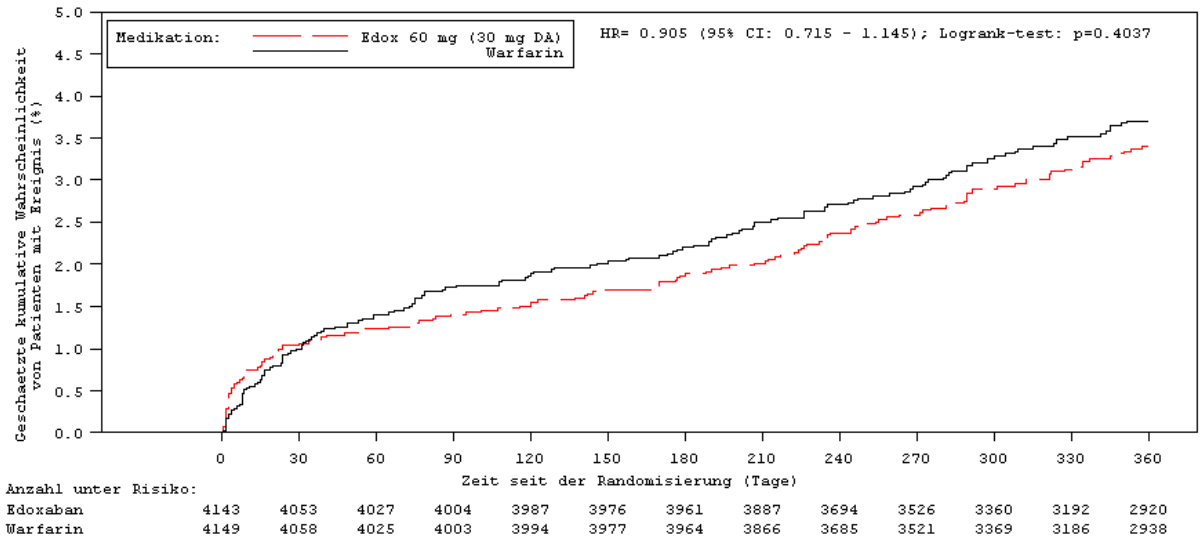


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der mITT-Population in der *Treatment* + 30 Tage-Periode ausgewertet:

HR = 0,88 (95 %-KI [0,66; 1,17]), p = 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,38)

2. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode analysiert:

HR = 0,80 (95 %-KI [0,58; 1,11]). p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,19)

3. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *Treatment* + 30 Tage Periode ausgewertet:

HR = 0,85 (95 %-KI [0,64; 1,14]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,28)

4. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population, ausgenommen den Todesfällen, für die VTE nicht ausgeschlossen werden kann, in der *Treatment* + 30 Tage Periode ausgewertet:

HR = 0,83 (95 %-KI [0,61; 1,13]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,24)

5. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der PP-Population anhand der Ereignisse, die in den ersten 90 Tagen aufgetreten sind, ausgewertet:

HR = 0,76 (95 %-KI [0,54; 1,09]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,13)

6. Die Nicht-Unterlegenheit wurde anhand der mITT-Population, ausgenommen den Todesfällen, für die eine VTE nicht ausgeschlossen werden kann, in der *Overall-Study*-Periode ausgewertet:

HR = 0,88 (95 %-KI [0,68; 1,14]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,33)

7. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss von fehlenden Daten anhand der mITT-Population in der *Overall-Study*-Periode bewertet:

HR = 0,90 (95 %-KI [0,71; 1,14]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,37)

8. Die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit wurden anhand der mITT-Population für den Zeitraum der Randomisierung bis Tag 395 analysiert:

HR = 0,91 (95 %-KI [0,72; 1,14]), p < 0,0001 (Test auf Überlegenheit: p = 0,41)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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 „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“– RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ beinhaltet alle symptomatischen Lungenembolien (LE), die ohne oder assoziiert mit einer symptomatischen tiefen Venenthrombose (TVT) in der *Overall-Study*-Periode auftraten. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Symptome einer Lungenembolie beinhalteten plötzlich einsetzende Phasen einer Dyspnoe, einer Tachypnoe, einer Hypotension und einer Hypoxämie. Palpitationen, Husten, Angst und Lichtempfindlichkeit konnten ebenso auftreten. Eine LE lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zur Diagnosestellung zutraf: • ein durch ein Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie diagnostizierter (neuer) intraluminaler Füllungsdefekt in (sub-) segmentalen oder näher zur Körpermitte hin (proximal) liegenden Pulmonalarterien-Ästen, • ein neuer intraluminaler Füllungsdefekt oder eine Vergrößerung eines bestehenden Defektes oder ein plötzlicher Verschluss eines Gefäßes von einem Durchmesser von mehr als 2,5 mm im Pulmonalisangiogramm, • ein neuer Perfusionsdefekt von mindestens 75 % eines Lungensegmentes mit normaler Sauerstoffbilanz (hohe Wahrscheinlichkeit), diagnostiziert durch eine kombinierte Perfusions-/Ventilations-Lungenszintigraphie; bei einem Lungenscan ohne Befund ein zusätzlicher sonographischer oder venographischer Nachweis einer neuen TVT. Die Diagnose einer tödlichen Lungenembolie setzte mindestens eines der folgenden Kriterien voraus: • objektiver diagnostischer Nachweis, • Autopsie bei einem Todesfall, für den kein Grund dokumentiert wurde und bei dem eine LE/TVT nicht ausgeschlossen werden konnte. Symptome einer TVT beinhalteten Schmerzen, Rötungen, Wärmegefühl, Schwellungen, Spannungsgefühl und Fußhebeschwäche. Die Diagnose einer TVT verlangte eine der folgenden Diagnosestellungen: • eine durch eine Kompressionssonographie diagnostizierte nicht komprimierbare Vene, • ein durch eine Phlebographie diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt, • ein durch ein Spiral-/Kontrast-CT diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt der Beine. Wenn zu Beginn (der Studie) keine Abklärung einer TVT durchgeführt wurde, musste mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: • ein durch eine Ultraschalldiagnostik diagnostiziertes nicht komprimierbares Venensegment; ein durch eine Venographie oder durch ein CT oder eine MR-Venographie diagnostizierter luminaler Füllungsdefekt, • ein auffälliger Kompressionsultraschall-Befund bei vorherigem Normalbefund oder, wenn im Vorbefund bereits nicht komprimierbare Venenanteile aufgefallen waren, ein substanzielles Wachstum (≥ 4 mm) des Thrombus während voller Kompression. Alle tiefen Venenthrombosen waren nicht tödliche Ereignisse.. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ 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**
HOKUSAI-VTE	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 „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose					
HOKUSAI-VTE	4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25] p = 0,58

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ 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**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose							
HOKUSAI-VTE	4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25] p = 0,59	0,92 [0,67; 1,25] p = 0,59	-0,17 [-0,76; 0,43] p = 0,59

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 % (78/4.143) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,1 % (85/4.149) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine LE ± TVT zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,92, 95 %-KI [0,68; 1,25], p = 0,58; Tabelle 4-49). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-50).

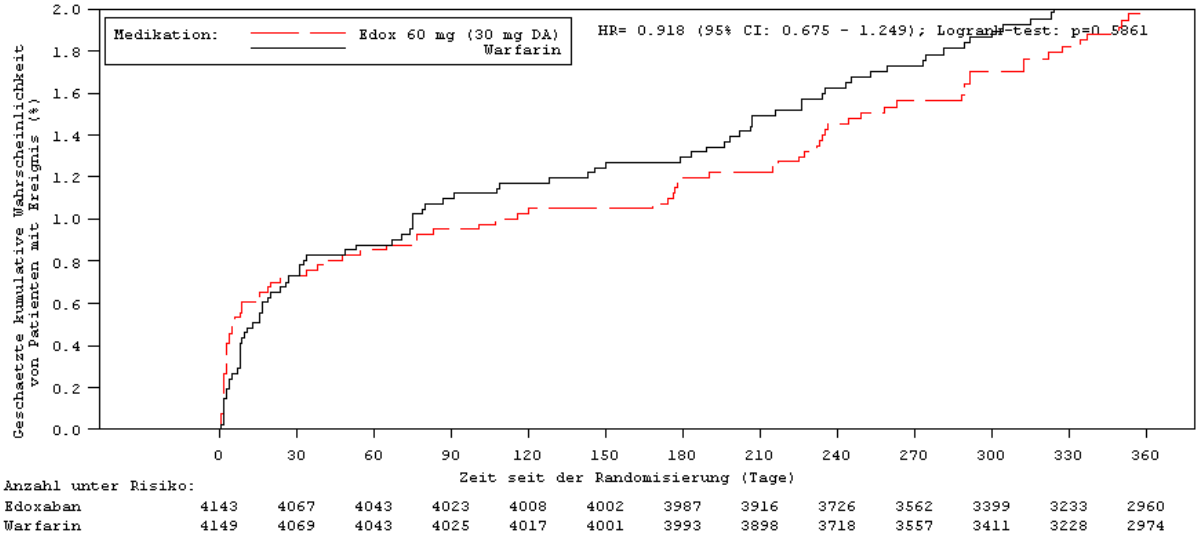


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“

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 „Tiefe Venenthrombose“ RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „Tiefe Venenthrombose“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ wurde definiert als alle tiefen Venenthrombosen, die in der *Overall-Study*-Periode auftraten. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Symptome einer TVT beinhalteten Schmerzen, Rötungen, Wärmegefühl, Schwellungen, Spannungsgefühl und Fußhebeschwäche. Die Diagnose einer TVT verlangte eine der folgenden Diagnosestellungen: • eine durch eine Kompressionssonographie diagnostizierte nicht komprimierbare Vene, • ein durch eine Phlebographie diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt, • ein durch ein Spiral-/Kontrast-CT diagnostizierter intraluminaler Füllungsdefekt der Beine. Wenn zu Beginn (der Studie) keine Abklärung einer TVT durchgeführt wurde, musste mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: • ein durch eine Ultraschalldiagnostik diagnostiziertes nicht komprimierbares Venensegment; ein durch eine Venographie oder durch ein CT oder eine MR-Venographie diagnostizierter luminaler Füllungsdefekt, • ein auffälliger Kompressionsultraschall-Befund bei vorherigem Normalbefund oder, wenn im Vorbefund bereits nicht komprimierbare Venenanteile aufgefallen waren, ein substanzielles Wachstum (≥ 4 mm) des Thrombus während voller Kompression. Alle tiefen Venenthrombosen waren nicht tödliche Ereignisse. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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
HOKUSAI-VTE	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 „Tiefe Venenthrombose“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tiefe Venenthrombose					
HOKUSAI-VTE	4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23] p = 0,44

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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**
Tiefe Venenthrombose							
HOKUSAI-VTE	4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23] p = 0,44	0,87 [0,62; 1,23] p = 0,44	-0,21 [-0,76; 0,33] p = 0,44

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.

Eine tiefe Venenthrombose trat in 1,5 % (62/4.143) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und 1,7 % (71/4.149) der Fälle in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-53, Tabelle 4-54). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine TVT zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,87, 95 %-KI [0,62; 1,23], p = 0,44; Tabelle 4-53). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-54).

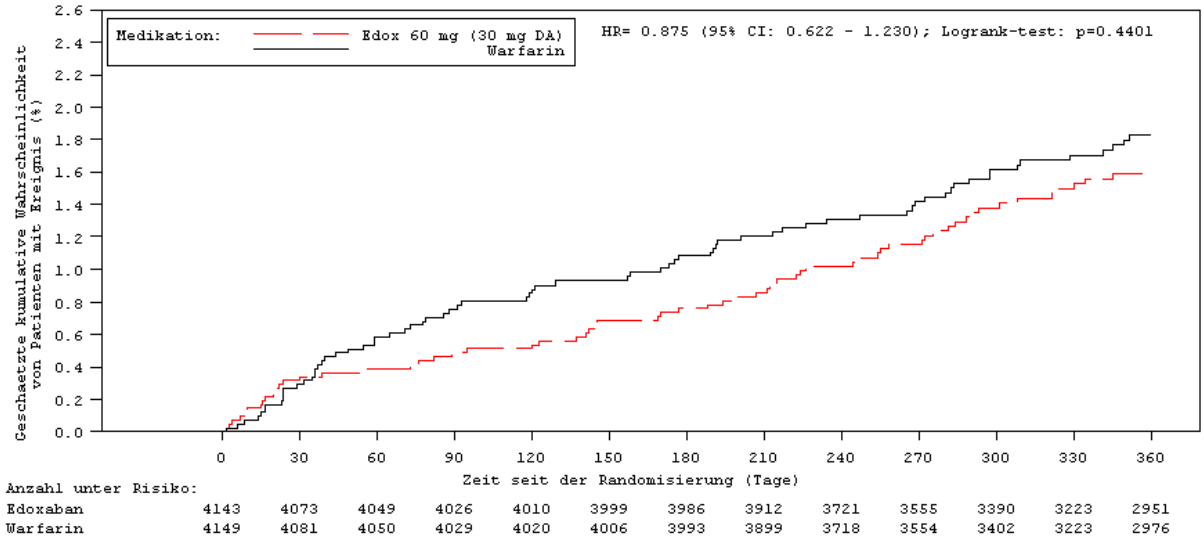


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“

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 „Nicht tödlicher Schlaganfall“ – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödlicher Schlaganfall“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ umfasste alle nicht tödlichen Schlaganfälle. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die *Overall-Study*-Periode. Dieser Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Das CEC nutzte CT- und/oder MRT-Befunde, Operationsberichte, Autopsie-Ergebnisse und andere klinische Berichte, um den klinischen Befund zu stützen und um eine Subklassifikation der Schlaganfälle (anhängig von vorhandenen Hämorrhagien) durchzuführen. Ein Schlaganfall wurde definiert als eine abrupt einsetzende, über Minuten bis zu Stunden andauernde, fokale neurologische Störung im Versorgungsgebiet einer einzelnen Hirnarterie, welche sich nicht auf eine außerhalb des Gefäßsystems begründete Störung zurückführen lässt (z. B. Hirntumor, Trauma), die entweder assoziiert war mit Symptomen, die über 24 Stunden andauern oder aber innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten der Symptome zum Tode führte. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ 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
HOKUSAI-VTE	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 „Nicht tödlicher Schlaganfall“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödlicher Schlaganfall					
HOKUSAI-VTE	4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27] p = 0,31
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ 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**
Nicht tödlicher Schlaganfall							
HOKUSAI-VTE	4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27] p = 0,31	0,77 [0,47; 1,28] p = 0,31	-0,19 [-0,56; 0,18] p = 0,31

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.

Insgesamt trat in 0,7 % (27/4.143) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 0,8 % (35/4.149) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein nicht tödlicher Schlaganfall auf (Tabelle 4-58). Das Risiko, im Verlauf der Studie einen nicht tödlichen Schlaganfall zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,77, 95 %-KI [0,47; 1,27], p = 0,31; Tabelle 4-57). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-58).

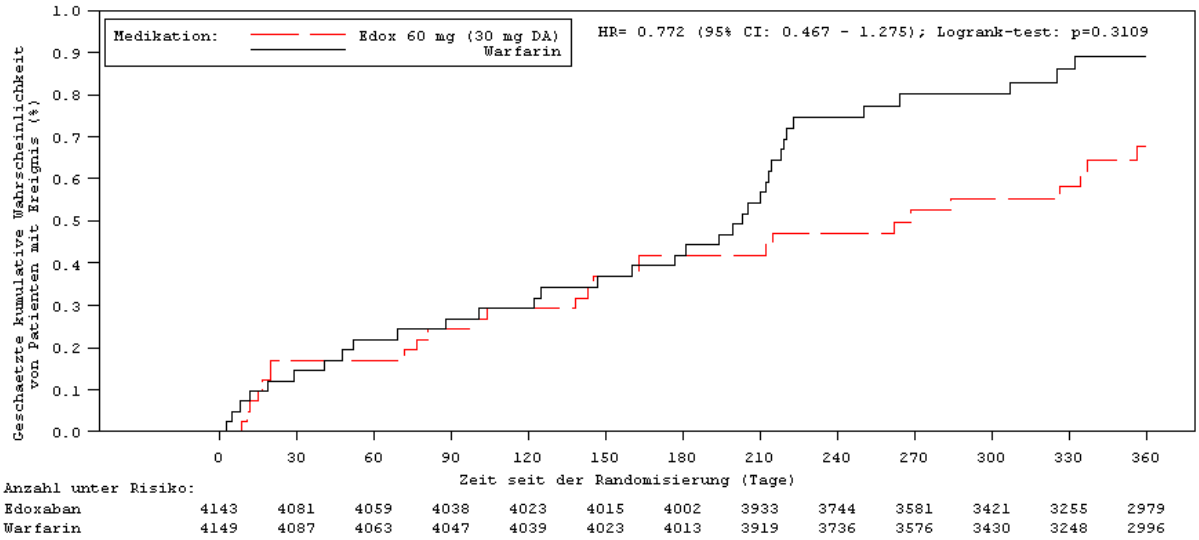


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“

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 „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ umfasste alle nicht tödlichen systemischen embolischen Ereignisse, die während der *Overall-Study*-Periode auftraten. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Dieser Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Ein systemisches embolisches Ereignis wurde definiert als eine abrupt einsetzende arterielle Insuffizienz verbunden mit dem klinischen oder radiologischen Nachweis eines Arterienverschlusses, der nicht auf andere mögliche Ursachen (z. B. Arteriosklerose, instrumentelle Eingriffe) zurückzuführen war. Arterielle embolische Ereignisse im ZNS, im Herzkranzgefäßsystem und in den Pulmonalarterien wurden hier nicht einbezogen, sondern separat als Schlaganfall, MI oder LE betrachtet. Wenn eine arteriosklerotische periphere Gefäßerkrankung bekannt war, erforderte die Diagnose eines embolischen Ereignisses in den unteren Extremitäten den arteriographischen Nachweis eines akuten Arterienverschlusses. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödliches 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
HOKUSAI-VTE	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 „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödliches 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 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödliches 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis					
HOKUSAI-VTE	4.143	6 (0,2)	4.149	3 (0,1)	n. b.
a: Anzahl Patienten in der Auswertung n. b. = nicht berechenbar; KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödliches 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 [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis							
HOKUSAI-VTE	4.143	6 (0,2)	4.149	3 (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 Analyse der ITT-Population.

Insgesamt trat in 0,2 % (6/4.143) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 0,1 % (3/4.149) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis auf (Tabelle 4-62).

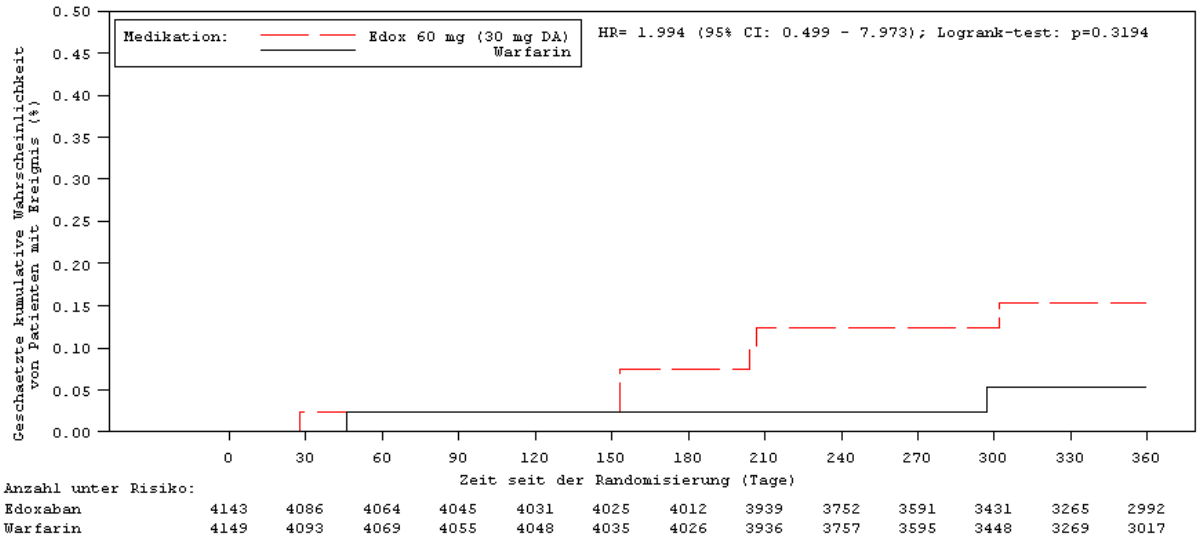


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“

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 „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“– RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“

Studie	Operationalisierung

HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ umfasst alle Myokardinfarkte, die nicht tödlich waren und die während der *Overall-Study*-Periode auftraten.
	Dieser Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet.
	Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren.
	• Ein MI wird definiert, als eine Myokardnekrose mit den klinischen Anzeichen einer myokardialen Ischämie. Unter diesen Rahmenbedingungen musste eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein:
	  ○ Nachweis eines Anstiegs oder Abfalls von Biomarkern (bevorzugt Troponin) mit mindestens einem Wert oberhalb des 99 % Perzentiles der oberen Referenzgrenze (*upper reference limit* (URL)) zusammen mit einem der folgenden Nachweise einer myokardialen Ischämie:
	  ▪ Ischämie-Symptome
	  ▪ Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG
	  ▪ EKG-Veränderungen, die auf eine neue Ischämie hinweisen (neue ST-/T-Veränderungen oder ein neuer Linksschenkelblock)
	  ▪ Nachweis des Verlustes funktionsfähigen Myokards oder (eine) neue regionale Herzwand-Bewegungsstörung(en) in der bildgebenden Diagnostik.
	  ○ bei Patienten mit einem normalen Ausgangs-Troponin-Wert und perkutaner Koronar-Intervention (PCI) Anstieg von kardialen Biomarkern auf mehr als das 3-fache des 99 %-Perzentiles der jeweiligen URL (Indikator für peri-prozedurale Myokard-Nekrosen).
	  ○ bei Patienten mit einem normalen Ausgangs-Troponin-Wert und Koronararterien-Bypassoperation (CABG) Anstieg von kardialen Biomarkern auf mehr als das 5-fache des 99 %-Perzentiles der jeweiligen URL (Indikator für perioperative Myokard-Nekrosen).
	  ○ pathologische Zeichen eines akuten MI.
	Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nicht tödlicher 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**
HOKUSAI-VTE	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 „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt					
HOKUSAI-VTE	4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,10 [0,59; 2,01] p = 0,75
a: Anzahl Patienten in der Auswertung n. b. = nicht berechenbar; KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht tödlicher 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 [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt							
HOKUSAI-VTE	4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,11 [0,60; 2,06] p = 0,75	1,11 [0,60; 2,06] p = 0,75	0,05 [-0,25; 0,35] p = 0,75

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.

Insgesamt trat in 0,5 % (21/4.143) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 0,5 % (19/4.149) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein nicht tödlicher Myokardinfarkt auf (Tabelle 4-66). Das Risiko, im Verlauf der Studie einen nicht tödlichen Myokardinfarkt zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,10, 95 %-KI [0,59; 2,0], p = 0,75; Tabelle 4-65). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Edoxaban und Warfarin auf (Tabelle 4-66).

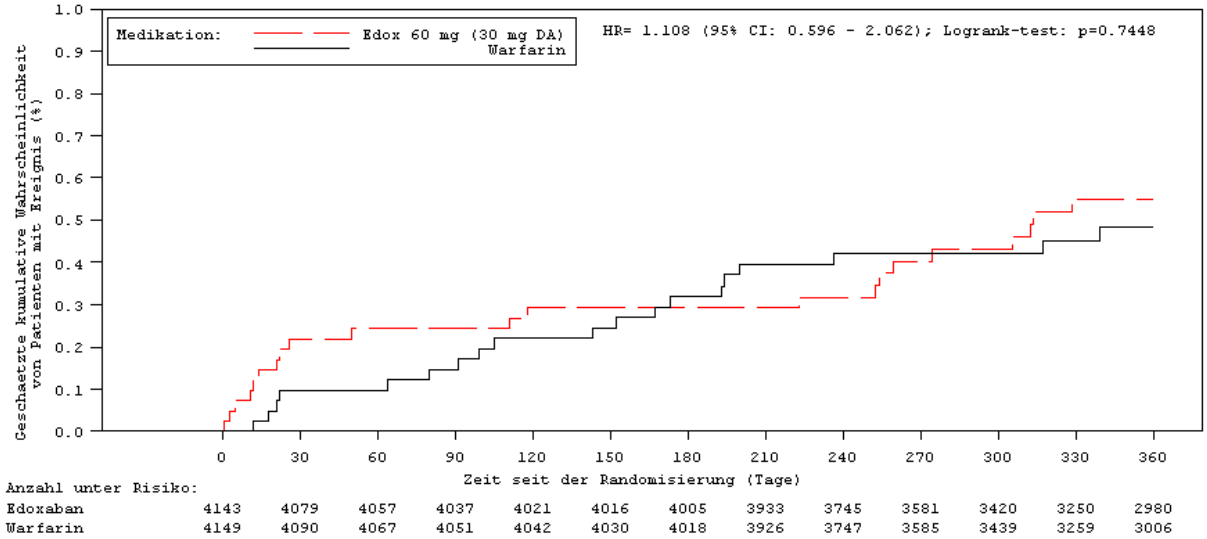


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“

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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ – RCT

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der kombinierte Endpunkt „Symptomatisches VTE Rezidiv oder Gesamtmortalität“ wurde für die *Overall-Study*-Periode ausgewertet. Dieser Endpunkt wurde als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ausgewertet. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der kombinierte Endpunkt umfasste die Einzelereignisse: • TVT, • nicht tödliche LE, • Gesamtmortalität. Erfasst wurden alle Patienten mit mindestens einem dieser Ereignisse. 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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv 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
HOKUSAI-VTE	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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv 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 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität					
HOKUSAI-VTE	4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,84; 1,21] p = 0,93
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv 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 [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität							
HOKUSAI-VTE	4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,85; 1,21] p = 0,91	1,01 [0,84; 1,22] p = 0,91	0,06 [-0,93; 1,04] 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 ITT-Population.

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ zeigen, dass bei 5,6 % (230/4.143) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 5,5 % (228/4.149) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eines der entsprechenden Ereignisse eingetreten war (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70). Das Risiko, im Verlauf der Studie ein symptomatisches VTE-Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, war zwischen den Therapiearmen nahezu identisch (HR = 1,01, 95 % KI [0,84; 1,21], p = 0,93; Tabelle 4-69). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-70).

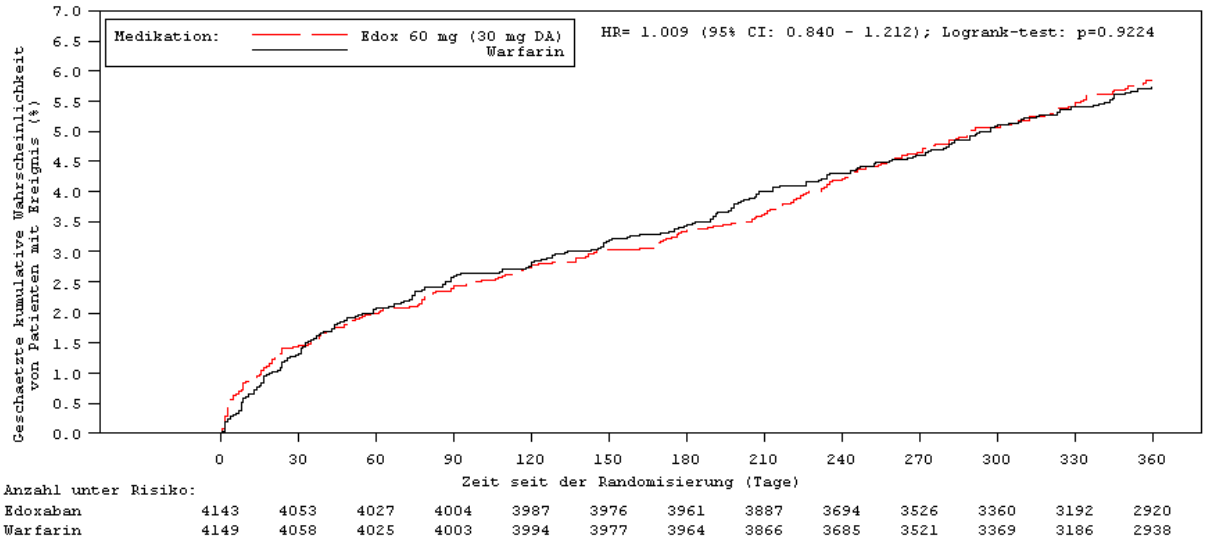


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Die Überlegenheit wurde anhand der mITT-Population in der *Treatment* + 30 Tage-Periode ausgewertet:

HR = 0,98 (95 %-KI [0,78; 1,23]), p = 0,85

2. Die Überlegenheit wurde anhand der PP-Population in der *On-Treatment*-Periode ausgewertet:

HR = 0,85 (95 %-KI [0,64; 1,14]), p = 0,28

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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 „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“– RCT

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ ist ein kombinierter Endpunkt, der die Einzelereignisse der im Folgenden aufgeführten Endpunkte umfasste: • nicht tödlicher Myokardinfarkt, • nicht tödlicher Schlaganfall, • nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis, • kardiovaskulär bedingte Mortalität. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die ITT-Population. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. 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 4-72: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)					
HOKUSAI-VTE	4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,60; 1,19] p = 0,34
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-74: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)							
HOKUSAI-VTE	4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,61; 1,19] p = 0,34	0,85 [0,60; 1,19] p = 0,34	-0,26 [-0,80; 0,28] p = 0,34

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.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) traten in 1,5 % (61/4.143) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und in 1,7 % (72/4.149) der Fälle in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-73, Tabelle 4-74). Das Risiko, während der Studie ein MACE zu entwickeln, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,85, 95 %-KI [0,60; 1,19], p = 0,34; Tabelle 4-73). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-74).

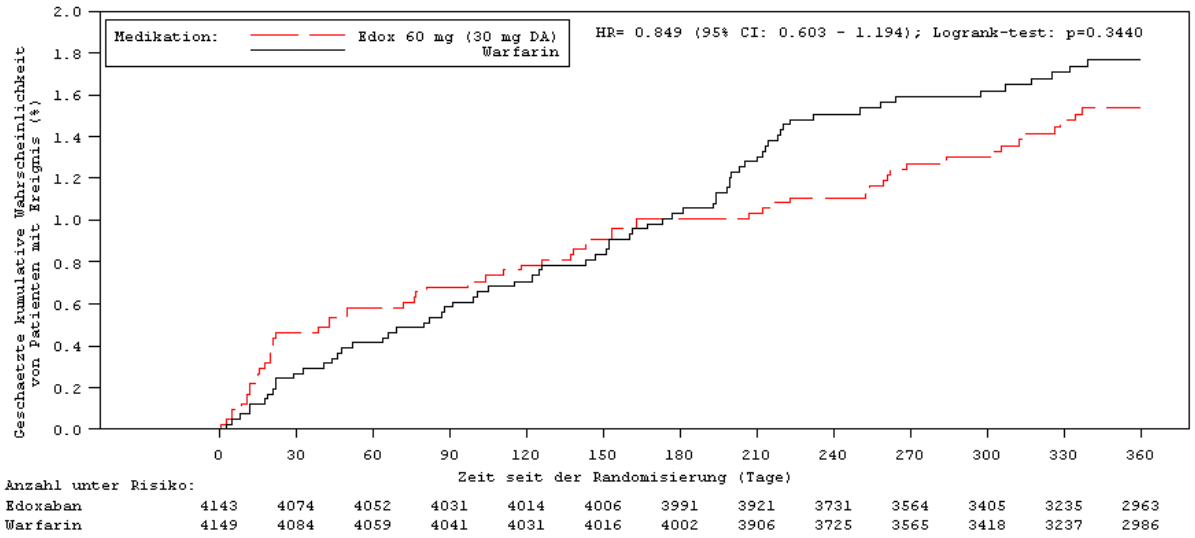


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“

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 „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Größere Blutung” wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Eine größere Blutung wurde definiert als offensichtliche Blutung, bei welcher eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen: • Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dl, • Notwendigkeit einer Transfusion von zwei oder mehr Einheiten an Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat (1 Erythrozyten-Einheit entspricht ca. 500 mL Vollblut), • eine Lokalisation an kritischer Stelle: intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikular, intramuskulär in Verbindung mit einem Kompartimentsyndrom, retroperitoneal, • die Blutung führte zum Tod, • eine intrakranielle Blutung lag vor. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-76: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-77: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31] p = 0,75

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population

Tabelle 4-78: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,70; 1,30] p = 0,75	0,95 [0,69; 1,31] p = 0,75	-0,10 [-0,68; 0,49] 0,75

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 erlitten 1,8 % (75/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,9 % (79/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine größere Blutung (Tabelle 4-89, Tabelle 4-90). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine größere Blutung zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,95, 95 %-KI [0,69; 1,31], p = 0,75; Tabelle 4-89). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-90).

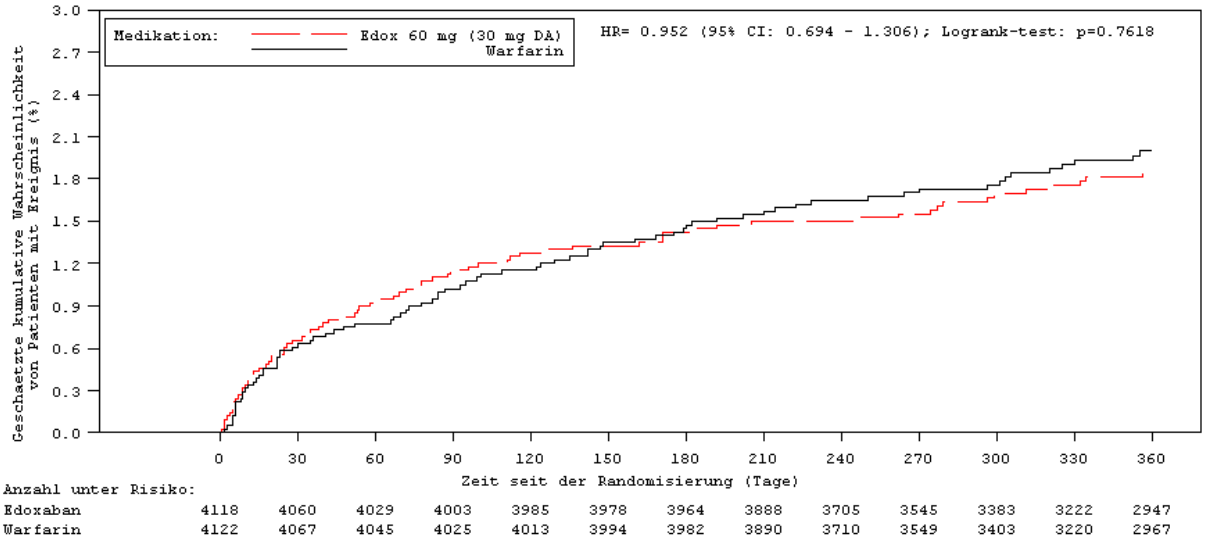


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Intrakranielle größere Blutung” wurde im Studienbericht im Rahmen der größeren Blutungen ausgewertet. Der Endpunkt wurde für die *Overall-Study*-Periode und die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Eine intrakranielle Blutung wurde wie folgt eingeteilt in • subdural, • epidural, • subarachnoidal, • intrazerebral (einschließend intraventrikuläre Hämorrhagien), • Hämorrhagie, die aus einem ischämischen Schlaganfall hervorging, • unbestimmte Blutung. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-80: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-81: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,46 [0,22; 0,96] p = 0,04
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population					

Tabelle 4-82: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Intrakranielle größere Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,45 [0,22; 0,96] p = 0,03	0,45 [0,22; 0,96] p = 0,03	-0,29[-0,56; -0,02] 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.

Bei 0,2 % (10/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,5 % (22/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe wurde eine intrakranielle größere Blutung festgestellt (Tabelle 4-81, Tabelle 4-82). Das Risiko für das Auftreten einer intrakraniellen größeren Blutung war unter der Behandlung mit Edoxaban um mehr als die Hälfte geringer (HR = 0,46, 95 %-KI [0,22; 0,96], p = 0,04; Tabelle 4-81). Auch bei Betrachtung der Effektschätzer RR, OR und ARR zeigte sich dieser Effekt (jeweils p = 0,03; Tabelle 4-82).

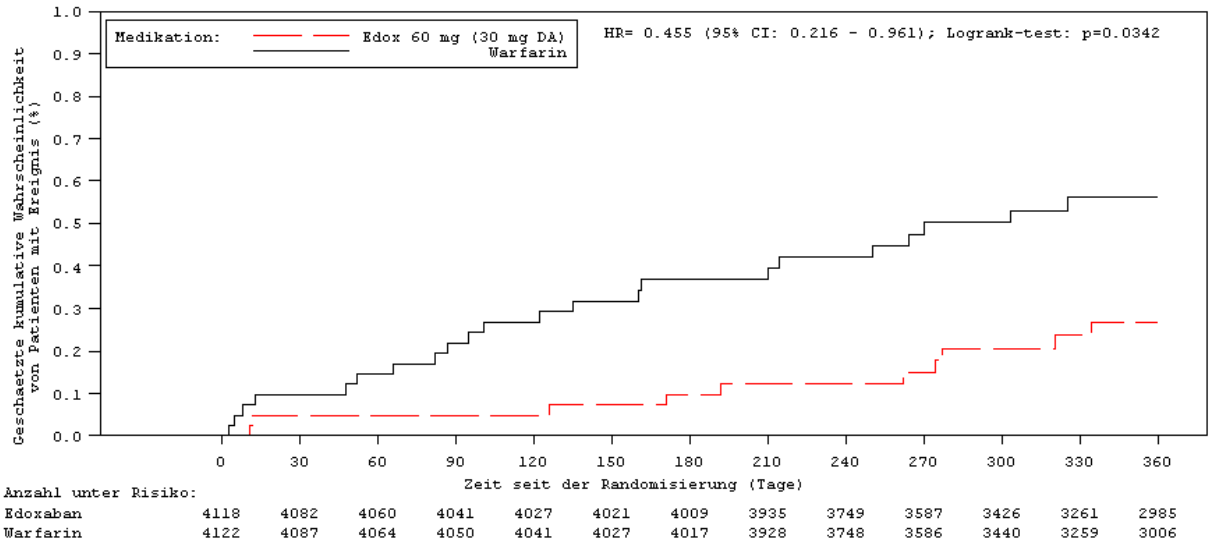


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.3 Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ – RCT

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ wurde für die *Overall-Study*-Periode und die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt umfasste alle größeren Blutungen, die extrakraniell auftraten. Eine größere Blutung wurde definiert als offensichtliche Blutung, bei welcher eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen: • Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dl, • Notwendigkeit einer Transfusion von zwei oder mehr Einheiten an Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat (1 Erythrozyten-Einheit entspricht ca. 500 mL Vollblut), • eine Lokalisation an kritischer Stelle wie zum Beispiel: intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikular, intramuskulär in Verbindung mit einem Kompartimentsyndrom, retroperitoneal, • die Blutung führte zum Tod. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-84: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-85: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
HOKUSAI-VTE	4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57] p = 0,58
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population					

Tabelle 4-86: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)							
HOKUSAI-VTE	4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57] p = 0,58	1,10 [0,77; 1,58] p = 0,58	0,15 [-0,38; 0,67] p = 0,58

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.

Extrakranielle größere Blutungen, einschließlich gastrointestinaler Blutungen, traten im Verlauf der Studie in 1,6 % (65/4.118) der Fälle in der Edoxaban-Gruppe und 1,4 % (59/4.122) der Fälle in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-85, Tabelle 4-86). Das Risiko für das Auftreten einer extrakraniellen größeren Blutung (inkl. gastrointestinal) war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,10, 95 %-KI [0,78; 1,57], p = 0,58; Tabelle 4-85). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-86).

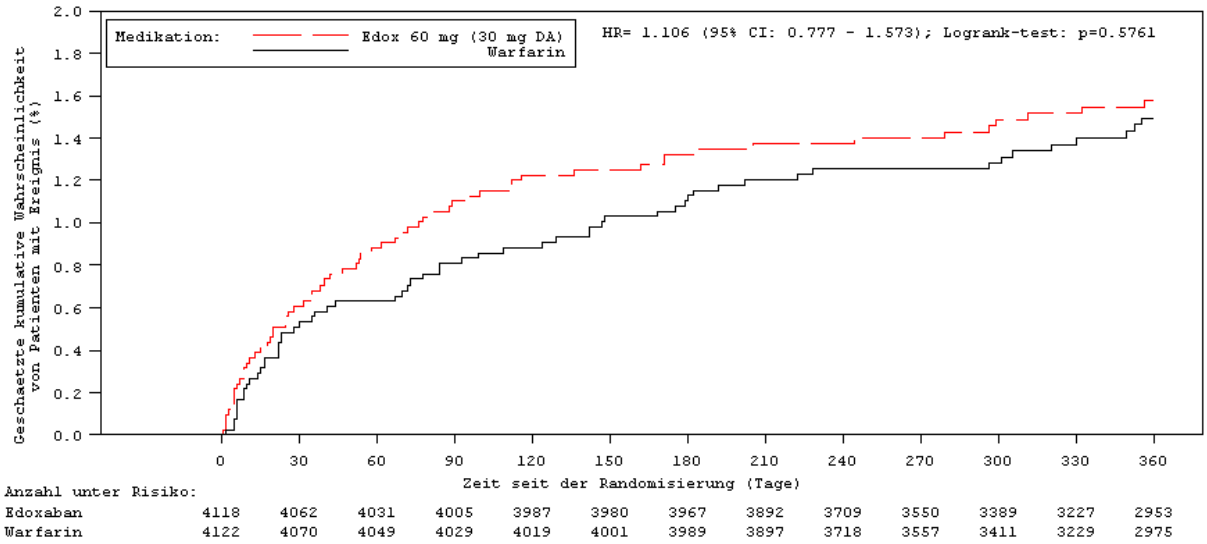


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“

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.

4.3.1.3.1.3.4 Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Größere nicht gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Größere nicht gastrointestinale Blutung” wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ beinhaltete alle größeren Blutungen, die nicht im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt auftraten. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 4-88: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-89: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08] p = 0,12
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population					

Tabelle 4-90: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08] p = 0,11	0,73 [0,49; 1,08] p = 0,11	-0,39 [-0,87; 0,10] 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 Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 1,1 % (44/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,5 % (60/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine größere nicht gastrointestinale Blutung (Tabelle 4-89, Tabelle 4-90). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine größere nicht gastrointestinale Blutung zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 0,73, 95 %-KI [0,50; 1,08], p = 0,12; Tabelle 4-89). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-90).

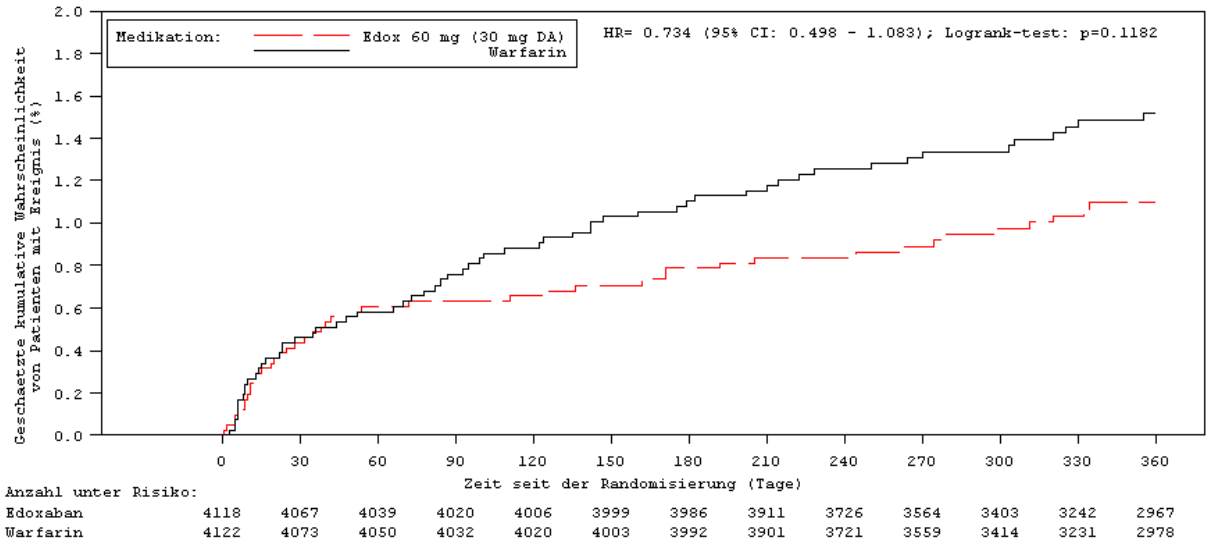


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.5 Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ – RCT

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

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Größere gastrointestinale Blutung” wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ beinhaltete alle größeren Blutungen, die im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt auftraten. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 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
HOKUSAI-VTE	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 4-93: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,56 [0,89; 2,73] p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population

Tabelle 4-94: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Größere gastrointestinale Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,55 [0,89; 2,72] p = 0,12	1,56 [0,89; 2,73] p = 0,12	0,27 [-0,07; 0,61] p = 0,12

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 erlitten 0,8 % (31/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,5 % (20/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine größere gastrointestinale Blutung (Tabelle 4-89, Tabelle 4-90). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine größere gastrointestinale Blutung zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,56, 95 %-KI [0,89; 2,73], p = 0,12; Tabelle 4-89). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-90).

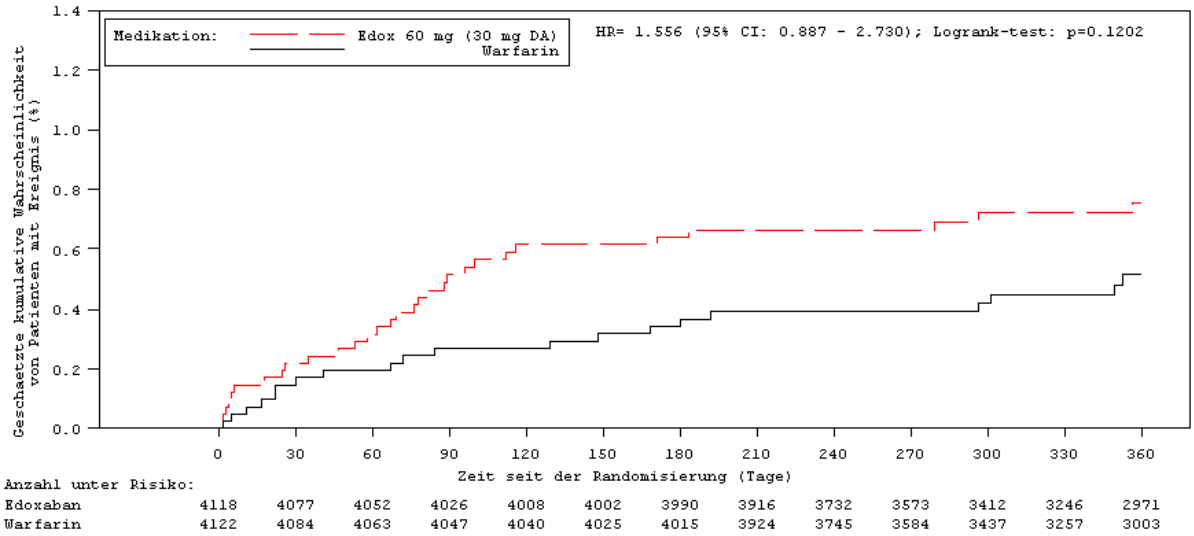


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.6 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ 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 klinisch relevante nicht größere Blutung wurde definiert als eine offensichtliche Blutung, welche die Kriterien einer größeren Blutung nicht erfüllte, jedoch eine medizinische Intervention notwendig machte, einen unplanmäßigen Kontakt zu einem Arzt (Besuch oder Telefonanruf) oder eine (zeitweise) Unterbrechung der Studienbehandlung notwendig machte oder für den Patienten mit Beschwerden verbunden war, wie Schmerz oder Einschränkungen im Alltag. Folgende Gegebenheiten beinhalteten dies: • jede Blutung mit hämodynamischen Auswirkungen, • jede Blutung, welche zu einer Hospitalisierung führte, • subkutane (Haut-) Hämatome, die bei spontanem Auftreten größer als 25 cm^2 waren, oder größer als 100 cm^2 wenn durch äußere Einwirkungen provoziert, • intramuskuläre Blutungen, • Epistaxis (Nasenbluten) für mehr als 5 Minuten, bei wiederholt auftretenden Blutungen, bei zwei oder mehr echten Blutungsepisoden innerhalb von 24 h (nicht nur Flecken auf einem Taschentuch), oder bei Behandlungsnotwendigkeit (Nasenpfropfen, Elektrokoagulation etc.), • spontane Gingiva-Blutung (Zahnfleischblutung); nicht verursacht durch Zähneputzen oder Essen) oder Gingiva-Blutungen von mehr als 5 Minuten, • makroskopische Hämaturie, spontan oder für mehr als 24 h nach instrumentellen Eingriffen (z. B. nach Katheter-Einführung oder Operation) des Urogenital-Trakts, • makroskopische gastrointestinale Hämorrhagie: mindestens eine Episode von Meläna (Teerstuhl) / Hämatemesis (Bluterbrechen), wenn klinisch augenscheinlich und Hämoccult-Test positiv, • rektaler Blutverlust, wenn dieser ausgeprägter als wenige Flecken auf dem Toilettenpapier war, • Hämoptysis (Bluthusten), wenn mehr als wenige Blutsprenkel im Sputum waren und kein Zusammenhang mit einer LE bestand, • jeder andere Blutungstyp, der klinische Konsequenzen für einen Patienten mit sich bringt. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 „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**
HOKUSAI-VTE	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 4-97: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98] p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-98: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,86 [0,75; 0,99] p = 0,03	0,85 [0,73; 0,99] p = 0,03	-1,35 [-2,59; -0,11] 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.

Insgesamt erlitten 8,4 % (344/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 9,7 % (400/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine klinisch relevante nicht größere Blutung (Tabelle 4-97, Tabelle 4-98). Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung war in der Edoxaban-Gruppe um 15% geringer als in der Warfarin-Gruppe (HR = 0,85, 95 %-KI [0,74; 0,98], p = 0,03; Tabelle 4-97). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,03; Tabelle 4-98).

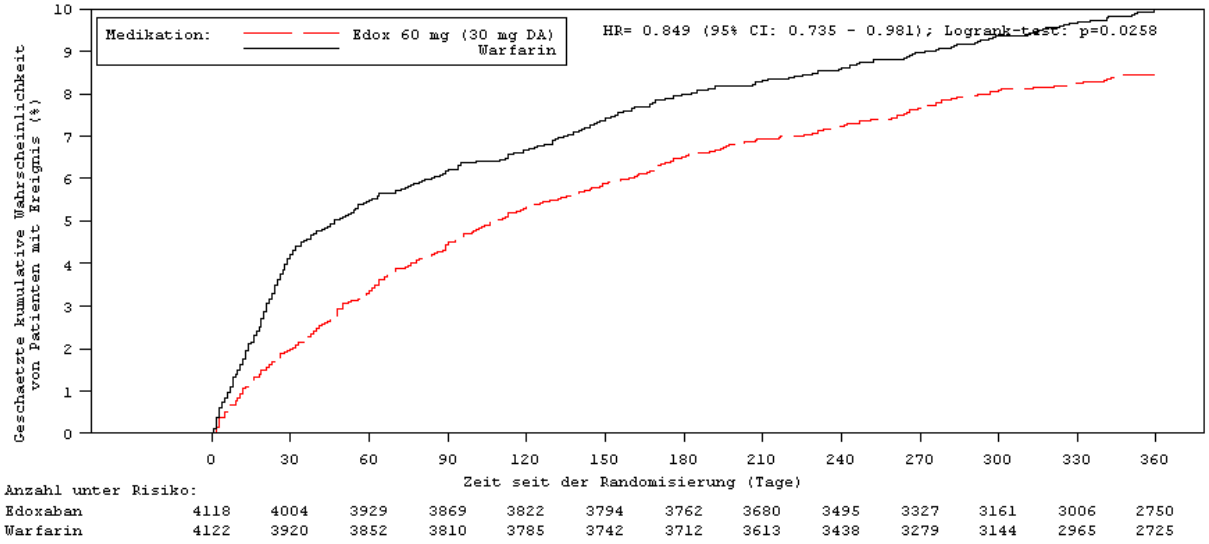


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.7 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-99: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ wurde für die *Safety*-Population und über die *Overall-Study*-Periode hinweg ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Dieser Endpunkt schloss alle klinisch relevanten nicht größeren Blutungen ein, die nicht im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt auftraten. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 „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
HOKUSAI-VTE	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 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 4-101: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,68; 0,94] p = 0,006
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.					

Tabelle 4-102: 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							
HOKUSAI-VTE	4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,69; 0,94] p = 0,006	0,79 [0,67; 0,94] p = 0,006	-1,55 [-2,66; -0,44] 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 *Safety*-Population.

Insgesamt erlitten 6,3 % (261/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 7,9 % (325/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung (Tabelle 4-97, Tabelle 4-98). Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten nicht größeren nicht gastrointestinalen Blutung war in der Edoxaban-Gruppe um 20 % geringer als in der Warfarin-Gruppe (HR = 0,80, 95 %-KI [0,68; 0,94], p = 0,006; Tabelle 4-97). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,006; Tabelle 4-98).

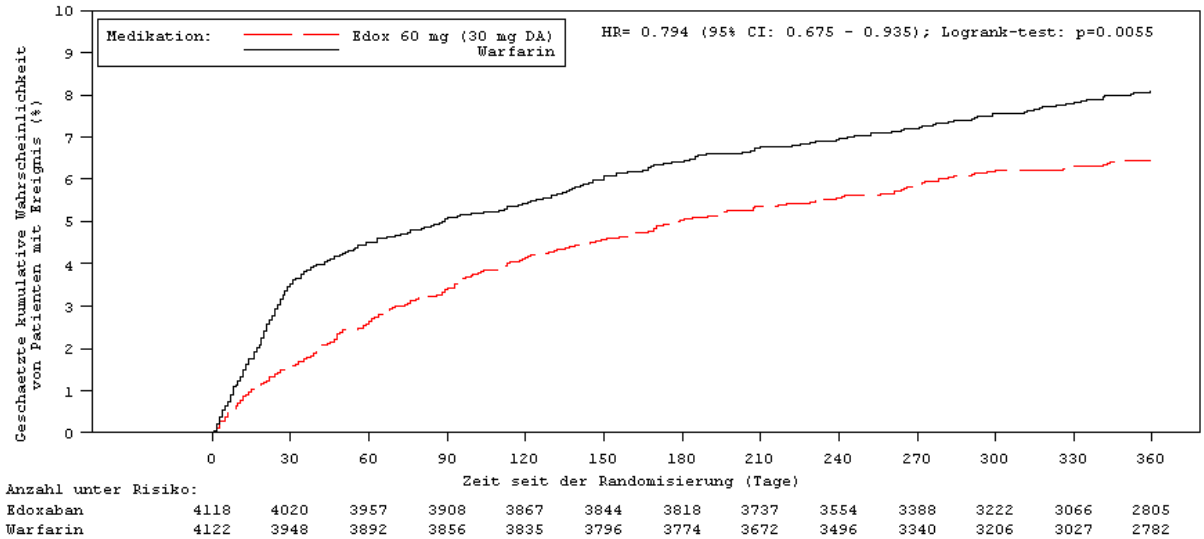


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.8 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ – RCT

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“ wurde für die *Safety*-Population und über die *Overall-Study*-Periode hinweg ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Dieser Endpunkt schloss alle klinisch relevanten nicht größeren Blutungen ein, die im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt auftraten. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 „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
HOKUSAI-VTE	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 4-105: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,75; 1,36] p = 0,94
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.					

Tabelle 4-106: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,76; 1,35] p = 0,93	1,01 [0,75; 1,36] p = 0,93	0,03 [-0,60; 0,66] p = 0,93

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 erlitten 2,2 % (90/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,2 % (89/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung (Tabelle 4-97, Tabelle 4-98). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung zu erleiden, war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (HR = 1,01, 95 %-KI [0,75; 1,36], p = 0,94; Tabelle 4-97). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-98).

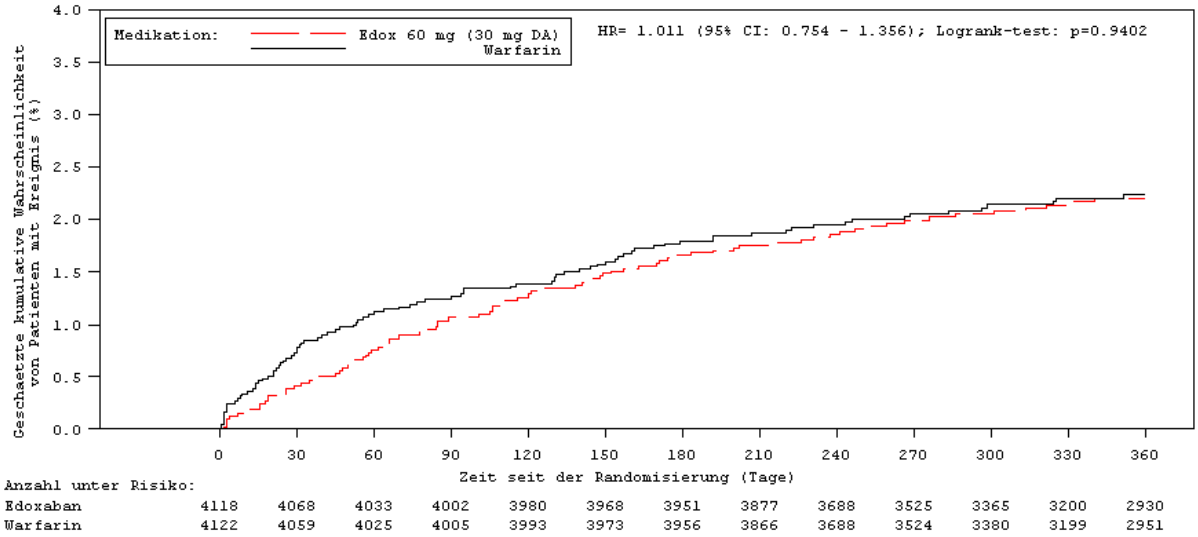


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.9 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – RCT

Tabelle 4-107: Operationalisierung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der primäre Sicherheitsendpunkt, bestehend aus einer Kombination aus größerer Blutung oder klinisch relevanter nicht größerer Blutung wurde für die *Overall-Study*-Periode sowie die *Safety*-Population ausgewertet. Das verblindete CEC musste die aufgetretenen Fälle beurteilen und adjudizieren. Größere Blutungen wurden definiert als offensichtliche Blutungen, bei welchen eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen: • Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dl, • Notwendigkeit einer Transfusion von zwei oder mehr Einheiten an Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat (1 Erythrozyten-Einheit entspricht ca. 500 mL Vollblut), • eine Lokalisation an kritischer Stelle: intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikular, intramuskulär in Verbindung mit einem Kompartimentsyndrom, retroperitoneal, • die Blutung führte zum Tod. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung wurde definiert als eine offensichtliche Blutung, welche die Kriterien einer größeren Blutung nicht erfüllte, jedoch eine medizinische Intervention notwendig machte, einen unplanmäßigen Kontakt zu einem Arzt (Besuch oder Telefonanruf) oder eine (zeitweise) Unterbrechung der Studienbehandlung notwendig machte oder für den Patienten mit Beschwerden verbunden war, wie Schmerz oder Einschränkungen im Alltag. Folgende Gegebenheiten beinhalteten dies: • jede Blutung mit hämodynamischen Auswirkungen, • jede Blutung, welche zu einer Hospitalisierung führte, • subkutane (Haut-) Hämatome, die bei spontanem Auftreten größer als 25 cm^2 waren, oder größer als 100 cm^2 wenn durch äußere Einwirkungen provoziert, • intramuskuläre Blutungen, • Epistaxis für mehr als 5 Minuten, bei wiederholt auftretenden Blutungen, bei zwei oder mehr echten Blutungsepisoden innerhalb von 24 h (nicht nur Flecken auf einem Taschentuch), oder bei Behandlungsnotwendigkeit (Nasenpfropfen, Elektrokoagulation etc.), • spontane Gingiva-Blutung ; nicht verursacht durch Zähneputzen oder Essen) oder Gingiva-Blutungen von mehr als 5 Minuten, • makroskopische Hämaturie, spontan oder für mehr als 24 h nach instrumentellen Eingriffen (z. B. nach Katheter-Einführung oder Operation) des Urogenital-Trakts, • makroskopische gastrointestinale Hämorrhagie: mindestens eine Episode von Meläna / Hämatemesis, wenn klinisch augenscheinlich und Hämoccult-Test positiv, • rektaler Blutverlust, wenn dieser ausgeprägter als wenige Flecken auf dem Toilettenpapier war, • Hämoptysis, wenn mehr als wenige Blutsprenkel im Sputum waren und kein Zusammenhang mit einer LE bestand, • jeder andere Blutungstyp, der klinische Konsequenzen für einen Patienten mit sich bringt.. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als *Time-to-Event*-Analyse, als Kaplan-Meier-Kurve sowie als dichotome Auswertung.

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 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**
HOKUSAI-VTE	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 4-109: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE	4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99] p = 0,04
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population					

Tabelle 4-110: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,88 [0,78; 1,00] p = 0,05[b]	0,87 [0,75; 1,00] p = 0,05[c]	-1,35 [-2,67; -0,03] 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 = 0,88 (95 -KI [0,775; 0,998]), p = 0,0458.
c: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt OR = 0,87 (95 -KI [0,752; 0,997]), p = 0,0458.
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 9,8 % (405/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe versus 11,2 % (461/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf (Tabelle 4-109, Tabelle 4-110). Das Risiko für das Auftreten einer größeren Blutung oder einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung war unter der Behandlung mit Warfarin signifikant höher (HR = 0,87, 95 %-KI [0,76; 0,99], p = 0,04; Tabelle 4-109). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,05; Tabelle 4-110).

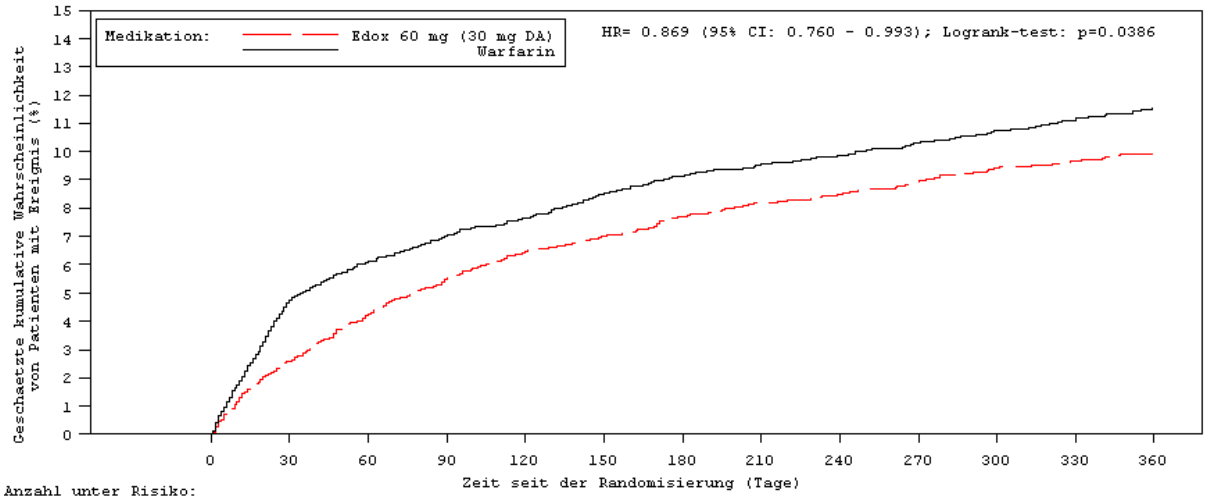


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“

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.

4.3.1.3.1.3.10 Endpunkt „Jegliche Blutung“ – RCT

Tabelle 4-111: Operationalisierung des Endpunkts „Jegliche Blutung“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt ”Jegliche Blutung” wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population ausgewertet. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der Endpunkt umfasste alle größeren Blutungen, alle kleineren Blutungen und alle klinisch relevanten nicht größeren Blutungen. Eine größere Blutung wurde definiert als offensichtliche Blutung, bei welcher eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen: • Hämoglobinabfall von ≥ 2 g/dl, • Notwendigkeit einer Transfusion von zwei oder mehr Einheiten an Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat (1 Erythrozyten-Einheit entspricht ca. 500 mL Vollblut), • eine Lokalisation an kritischer Stelle: intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikular, intramuskulär in Verbindung mit einem Kompartimentsyndrom, retroperitoneal, • die Blutung führte zum Tod, • eine intrakranielle Blutung lag vor. Eine klinisch relevante nicht größere Blutung wurde definiert als eine offensichtliche Blutung, welche die Kriterien einer größeren Blutung nicht erfüllte, jedoch eine medizinische Intervention notwendig machte, einen unplanmäßigen Kontakt zu einem Arzt (Besuch oder Telefonanruf) oder eine (zeitweise) Unterbrechung der Studienbehandlung notwendig machte oder für den Patienten mit Beschwerden verbunden war, wie Schmerz oder Einschränkungen im Alltag. Folgende Gegebenheiten beinhalteten dies: • jede Blutung mit hämodynamischen Auswirkungen, • jede Blutung, welche zu einer Hospitalisierung führte, • subkutane (Haut-) Hämatome, die bei spontanem Auftreten größer als 25 cm^2 waren, oder größer als 100 cm^2 wenn durch äußere Einwirkungen provoziert, • intramuskuläre Blutungen, • Epistaxis für mehr als 5 Minuten, bei wiederholt auftretenden Blutungen, bei zwei oder mehr echten Blutungsepisoden innerhalb von 24 h (nicht nur Flecken auf einem Taschentuch), oder bei Behandlungsnotwendigkeit (Nasenpfropfen, Elektrokoagulation etc.), • spontane Gingiva-Blutung (nicht verursacht durch Zähneputzen oder Essen) oder Gingiva-Blutungen von mehr als 5 Minuten, • makroskopische Hämaturie, spontan oder für mehr als 24 h nach instrumentellen Eingriffen (z. B. nach Katheter-Einführung oder Operation) des Urogenital-Trakts, • makroskopische gastrointestinale Hämorrhagie: mindestens eine Episode von Meläna (Teerstuhl) / Hämatemesis, wenn klinisch augenscheinlich und Hämoccult-Test positiv, • rektaler Blutverlust, wenn dieser ausgeprägter als wenige Flecken auf dem Toilettenpapier war, • Hämoptysis (Bluthusten), wenn mehr als wenige Blutsprenkel im Sputum waren und kein Zusammenhang mit einer LE bestand, • jeder andere Blutungstyp, der klinische Konsequenzen für einen Patienten mit sich bringt. Eine offensichtliche Blutung, die weder den Kriterien einer größeren noch der einer klinisch relevanten nicht größeren Blutung entsprach, wurde als kleinere Blutung klassifiziert. Es erfolgte eine Darstellung des Endpunkts als dichotome Auswertung.

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 „Jegliche 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**
HOKUSAI-VTE	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 „Jegliche Blutung“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche 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 „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE	4.118	993 (24,1)	4.122	1.136 (27,6)	0,87 [0,81; 0,94] p = 0,0004	0,84 [0,76; 0,92] p = 0,0004	-3,45 [-5,34; -1,56] 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.

Insgesamt trat in 24,1 % (993/4.118) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 27,6 % (1.136/4.122) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin eine Blutung auf (Tabelle 4-113). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Jegliche Blutung“ signifikante Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (jeweils p = 0,0004; Tabelle 4-113).

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.

4.3.1.3.1.3.11 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde über die *Overall-Study*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population ausgewertet. 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 letzten *Follow-up*-Studienvisite auftraten. Der Endpunkt umfasste alle Ereignisse, die von den Prüfärzten auf dem eCRF für unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, mit Ausnahme der durch das CEC adjudizierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte, um eine Doppelzählung auszuschließen. 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, unabhängig davon, ob es in direktem Zusammenhang mit dem Arzneimittel stand oder nicht. 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 4-115: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-116: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse							
HOKUSAI-VTE	4.118	2.951 (71,7)	4.122	3.041 (73,8)	0,97 [0,95; 1,00] p = 0,03	0,90 [0,82; 0,99] p = 0,03	-2,11 [-4,04; -0,19] 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 = 0,97 (95 -KI [0,946; 0,997]), p = 0,0312.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Insgesamt trat in 71,7 % (2.951/4.118) der Fälle unter der Therapie mit Edoxaban versus 73,8 % (3.041/4.122) der Fälle unter der Behandlung mit Warfarin ein unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-116). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban auf (jeweils p = 0,03; Tabelle 4-116).

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.

4.3.1.3.1.3.12 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“– RCT

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	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 individuelle 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%: • Gefäßerkrankungen (SOC), • Untersuchungen (SOC), • INR erhöht (PT) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ≥ 1%:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC),
- Untersuchungen (SOC),
- INR erhöht (PT)

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 4-118: 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**
HOKUSAI-VTE	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 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 4-119: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	210 (5,1)	4.122	249 (6,0)	0,84 [0,71; 1,01] p = 0,06	0,84 [0,69; 1,01] p = 0,06	-0,94 [-1,93; 0,05] p = 0,06
Größere oder KRNG Blutung	4.118	48 (1,2)	4.122	40 (1,0)	1,20 [0,79; 1,82] p = 0,39	1,20 [0,79; 1,84] p = 0,39	0,20 [-0,25; 0,64] p = 0,39

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-120: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	156 (3,8)	4.122	137 (3,3)	1,14 [0,91; 1,43] p = 0,25	1,15 [0,91; 1,45] p = 0,25	0,46[-0,34; 1,26] p = 0,25
Größere oder KRNG Blutung	4.118	77 (1,9)	4.122	78 (1,9)	0,99 [0,72; 1,35] p = 0,94	0,99 [0,72; 1,36] p = 0,94	-0,02 [-0,61; 0,56] p = 0,94

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.

Epistaxis

Insgesamt trat bei 5,1 % (210/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 6,0 % (249/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine Epistaxis auf. Die Ereignisrate größerer Blutungen oder klinisch relevanter nicht größerer Blutungen lag bei 1,2 % (48/4.118) bzw. 1,0 % (40/4.122). Die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-119).

Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt

Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt traten im Verlauf der Studie bei 3,8 % (156/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 3,3 % (137/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. In beiden Behandlungsgruppen handelte es sich dabei jeweils mit einer Ereignisrate von 1,9 % (77/4.118 bzw. 78/4.122) um größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen. Das Risiko für das Auftreten einer Blutung/größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt war zwischen den beiden Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,14 (95 %-KI [0,91; 1,43]), p = 0,25 bzw. RR = 0,99 (95 %-KI [0,72; 1,35]), p = 0,94), und auch die Effektschätzer OR und ARR zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-121: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	43 (1,0)	4.122	33 (0,8)	1,30 [0,83; 2,05] p = 0,25	1,31 [0,83; 2,06] p = 0,25	0,24 [-0,17; 0,66] p = 0,25
Größere oder KRNG Blutung	4.118	43 (1,0)	4.122	32 (0,8)	1,35 [0,85; 2,12] p = 0,20	1,35 [0,85; 2,14] p = 0,20	0,27 [-0,14; 0,68] p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-122: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	153 (3,7)	4.122	174 (4,2)	0,88 [0,71; 1,09] p = 0,24	0,88 [0,70; 1,09] p = 0,24	-0,51 [-1,35; 0,34] p = 0,24
Größere oder KRNG Blutung	4.118	14 (0,3)	4.122	21 (0,5)	0,67 [0,34; 1,31] p = 0,24	0,67 [0,34; 1,31] p = 0,24	-0,17 [-0,45; 0,11] p = 0,24

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = 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 1,0 % (43/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 0,8 % (33/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe, wobei es sich bis auf einen Fall in der Warfarin-Gruppe jeweils um größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen handelte. Das Risiko für das Auftreten einer Blutung/größeren Blutung oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR = 1,30 (95 %-KI [0,83; 2,05]), p = 0,25 bzw. RR = 1,35 (95 %-KI [0,85; 2,12]), p = 0,20). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-121).

Mund-/Pharynxblutung

Im Verlauf der Studie traten bei 3,7 % (153/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 4,2 % (174/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe Mund-/Pharynxblutungen auf. Die Ereignisraten für die größeren Blutungen oder klinisch relevanten nicht größeren Blutungen lagen bei 0,3 % (14/4.118) bzw. 0,5 % (21/4.122). Die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-123: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	285 (6,9)	4.122	448 (10,9)	0,64 [0,55; 0,73] p < 0,0001	0,61 [0,52; 0,71] p < 0,0001	-3,95 [-5,17; -2,72] p < 0,0001
Größere oder KRNG Blutung	4.118	40 (1,0)	4.122	83 (2,0)	0,48 [0,33; 0,70] p < 0,0001	0,48 [0,33; 0,70] p < 0,0001	-1,04 [-1,57; -0,52] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-124: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	104 (2,5)	4.122	135 (3,3)	0,77 [0,60; 0,99] p = 0,04	0,77 [0,59; 0,99] p = 0,04	-0,75 [-1,47; -0,03] p = 0,04
Größere oder KRNG Blutung	4.118	86 (2,1)	4.122	121 (2,9)	0,71 [0,54; 0,94] p = 0,01	0,71 [0,53; 0,93] p = 0,01	-0,85 [-1,52; -0,17] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Kutane Weichteilgewebsblutung

Kutane Weichteilgewebsblutungen ereigneten sich bei insgesamt 6,9 % (285/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 10,9 % (448/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe. Von diesen Ereignissen waren 1,0 % (40/4.118) bzw. 2,0 % (83/4.122) 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 = 0,64 (95 %-KI [0,55; 0,73]), p < 0,0001 bzw. RR = 0,48 (95 %-KI [0,33; 0,70]), p < 0,0001). Dieses Ergebnis wurde durch die Effektschätzer OR und ARR bestätigt (jeweils p < 0,0001; Tabelle 4-123).

Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung

Eine makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung trat in der Edoxaban-Gruppe bei 2,5 % (104/4.118) der Patienten versus 3,3 % (135/4.122) in der Warfarin-Gruppe auf. Bei einem Großteil der Patienten (2,1 % [86/4.118] bzw. 2,9 % [121/4.122]) war das Ereignis eine größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung. Das Risiko für das Auftreten einer makroskopischen/ größeren oder klinisch relevanten nicht größeren makroskopischen Hämaturie oder urethralen Blutung war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant geringer (RR = 0,77 (95 %-KI [0,60; 0,99]), p = 0,04 bzw. RR = 0,71 (95 %-KI [0,54; 0,94]), p = 0,01). Auch die Effektschätzer OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-125: 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 (%[b])**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%[b])**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR in % [95 %-KI]** **p-Wert**
Vaginale Blutung							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	1.758	165 (9,4)	1.766	130 (7,4)	1,28 [1,02; 1,59] p = 0,03	1,30 [1,03; 1,66] p = 0,03	2,02 [0,20; 3,85] p = 0,03
Größere oder KRNG Blutung	1.758	84 (4,8)	1.766	57 (3,2)	1,48 [1,07; 2,06] p = 0,02	1,50 [1,07; 2,12] p = 0,02	1,55 [0,26; 2,84] p = 0,02

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; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-126: 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							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	64 (1,6)	4.122	112 (2,7)	0,57 [0,42; 0,78] p = 0,0002	0,57 [0,41; 0,77] p = 0,0002	-1,16 [-1,79; -0,54] p = 0,0002
Größere oder KRNG Blutung	4.118	2 (< 0,1)	4.122	10 (0,2)	n. b.	n. b.	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Vaginale Blutung

Vaginale Blutungen ereigneten sich bei 9,4 % (165/1.758) der Patientinnen in der Edoxaban-Gruppe und bei 7,4 % (130/1.766) der Patientinnen in der Warfarin-Gruppe. Der Anteil an Patientinnen mit einer größeren oder klinisch relevanten nicht größeren vaginalen Blutung betrug 4,8 % (84/1.758) bzw. 3,2 % (57/1.766). Das Risiko, im Verlauf der Studie eine vaginale Blutung/größere oder klinisch relevante nicht größere vaginale Blutung zu erleiden, war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant höher (RR = 1,28 (95 %-KI [1,02; 1,59]), p = 0,03 bzw. RR = 1,48 (95 %-KI [1,07; 2,06]), p = 0,02). Auch die Effektschätzer OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Warfarin (jeweils p = 0,02; Tabelle 4-125).

Blutung an der Punktionsstelle

Im Verlauf der Studie traten bei 1,6 % (64/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 2,7 % (112/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe Blutungen an der Punktionsstelle auf. Bei zwei Patienten unter der Behandlung mit Edoxaban bzw. zehn Patienten unter Warfarin war dieses Ereignis eine größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung. Das Risiko für das Auftreten einer Blutung an der Punktionsstelle war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant geringer (RR = 0,57 (95 %-KI [0,42; 0,78]), p = 0,0002). Auch die Effektschätzer OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban (jeweils p = 0,0002; siehe Tabelle 4-126).

Tabelle 4-127: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	85 (2,1)	4.122	69 (1,7)	1,23 [0,90; 1,69] p = 0,19	1,24 [0,90; 1,71] p = 0,19	0,39 [-0,20; 0,98] p = 0,19
Schwerwiegende Fälle	4.118	5 (0,1)	4.122	11 (0,3)	0,45 [0,16; 1,31] p = 0,13	0,45 [0,16; 1,31] p = 0,13	-0,15 [-0,34; 0,05] 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 *Safety*-Population.

Tabelle 4-128: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	92 (2,2)	4.122	94 (2,3)	0,98 [0,74; 1,30] p = 0,89	0,98 [0,73; 1,31] p = 0,89	-0,05 [-0,69; 0,60] p = 0,89
Schwerwiegende Fälle	4.118	2 (< 0,1)	4.122	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 2,1 % (85/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,7 % (69/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe eine Anämie (PT) auf. Die Ereignisraten für die schwerwiegenden Fälle lagen bei 0,1 % (5/4.118) bzw. 0,3 % (11/4.122). Das Risiko für das Auftreten einer Anämie (PT) bzw. einer schwerwiegenden Anämie (PT) war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,23 (95 %-KI [0,90; 1,69]), p = 0,19 bzw. RR = 0,45 (95 %-KI [0,16; 1,31]), p = 0,13). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-127).

Ausschlag (PT)

Im Verlauf der Studie litten insgesamt 2,2 % (92/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,3 % (94/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an einem Ausschlag (PT). Bei zwei Patienten in der Edoxaban-Gruppe nahm dieser einen schwerwiegenden Verlauf. Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-128).

Tabelle 4-129: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	54 (1,3)	4.122	58 (1,4)	0,93 [0,65; 1,35] p = 0,71	0,93 [0,64; 1,35] p = 0,71	-0,10 [-0,60; 0,40] p = 0,71
Schwerwiegende Fälle	4.118	2 (< 0,1)	4.122	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 4-130: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	131 (3,2)	4.122	119 (2,9)	1,10 [0,86; 1,41] p = 0,44	1,11 [0,86; 1,42] p = 0,44	0,29 [-0,45; 1,04] p = 0,44
Schwerwiegende Fälle	4.118	1 (< 0,1)	4.122	1 (< 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 1,3 % (54/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 1,4 % (58/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe traten im Verlauf der Studie Anomalien im Leberfunktionstest (PT) auf, wobei diese bei zwei Patienten in der Edoxaban-Gruppe schwerwiegend waren. Das Risiko für das Auftreten von Anomalien im Leberfunktionstest (PT) war zwischen den Therapiearmen vergleichbar (RR = 0,93 (95 %-KI [0,65; 1,35]), p = 0,71). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-129).

Übelkeit (PT)

Im Verlauf der Studie litten 3,2 % (131/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 2,9 % (119/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe an Übelkeit (PT). Bei jeweils einem Patienten pro Behandlungsgruppe handelte es sich dabei um ein schwerwiegendes Ereignis. Das Risiko für das Auftreten von Übelkeit (PT) war in beiden Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,10 (95 %-KI [0,86; 1,41]), p = 0,44). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR (jeweils p = 0,44; Tabelle 4-130).

Tabelle 4-131: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	25 (0,6)	4.122	15 (0,4)	1,67 [0,88; 3,16] p = 0,11	1,67 [0,88; 3,18] p = 0,11	0,24 [-0,06; 0,54] p = 0,11
Schwerwiegende Fälle	4.118	1 (< 0,1)	4.122	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 4-132: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	40 (1,0)	4.122	46 (1,1)	0,87 [0,57; 1,33] p = 0,52	0,87 [0,57; 1,33] p = 0,52	-0,14 [-0,58; 0,29] p = 0,52
Schwerwiegende Fälle	4.118	0 (0,0)	4.122	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 Bilirubinwert im Blut (PT)

Der Bilirubinwert im Blut (PT) war bei insgesamt 0,6 % (25/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 0,4 % (15/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe erhöht, wobei der Wert bei einem Patienten in der Edoxaban-Gruppe zu einer Einstufung als schwerwiegendes Ereignis führte. Das Risiko für das Auftreten erhöhter Bilirubinwerte im Blut (PT) war in beiden Therapiearmen vergleichbar (RR = 1,67 (95 %-KI [0,88; 3,16]), p = 0,11). Gleiche Ergebnisse ergaben die Effektschätzer OR und ARR (jeweils p = 0,11; Tabelle 4-131).

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT)

Die Gamma-Glutamyltransferase (PT) war bei insgesamt 1,0 % (40/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,1 % (46/4.122) 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 (jeweils p = 0,52; Tabelle 4-132).

Tabelle 4-133: 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 (PT)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	77 (1,9)	4.122	55 (1,3)	1,40 [0,99; 1,98] p = 0,05	1,41 [0,99; 2,00] p = 0,05	0,54 [-0,01; 1,08] p = 0,05
Schwerwiegende Fälle	4.118	0 (0,0)	4.122	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 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Gefäßerkrankungen (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**
Gefäßerkrankungen (SOC)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	316 (7,7)	4.122	383 (9,3)	0,83 [0,72; 0,95] p = 0,008	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,008	-1,62 [-2,82; -0,42] p = 0,008

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.

Juckreiz (PT)

Im Verlauf der Studie trat bei 1,9 % (77/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 1,3 % (55/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe Juckreiz (PT) auf. Dieser nahm jedoch bei keinem der Patienten einen schwerwiegenden Verlauf. Das Risiko für das Auftreten von Juckreiz (PT) war in der Edoxaban-Gruppe etwas erhöht, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (RR = 1,40 (95 %-KI [0,99; 1,98]), p = 0,0523). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-133).

Gefäßerkrankungen (SOC)

Bei insgesamt 7,7 % (316/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 9,3 % (383/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe traten im Verlauf der Studie Gefäßerkrankungen (SOC) auf. Das Risiko an einer Gefäßerkrankung (SOC) zu erkranken, war für Patienten in der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten in der Warfarin-Gruppe (RR = 0,83 (95 %-KI [0,72; 0,95]), p = 0,008). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-134). Unterschiede auf Ebene der *Preferred Terms* zeigten sich zwischen den Behandlungen unter anderem hinsichtlich der Ereignisse „Bluthochdruck“ (3,0 % vs. 3,5 %), „tiefe Venenthrombose“ (0,8 % vs. 1,5 %), „Arteriosklerose“ (0,2 % vs. < 0,1 %) und „Hämatome“ (0,1 % vs. 0,5 %).

Tabelle 4-135: 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)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	646 (15,7)	4.122	898 (21,8)	0,72 [0,66; 0,79] p < 0,0001	0,67 [0,60; 0,75] p < 0,0001	-6,10 [-7,78; -4,42] p < 0,0001
HOKUSAI-VTE (schwerwiegende Fälle)	4.118	28 (0,7)	4.122	91 (2,2)	0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001	0,30 [0,20; 0,46] p < 0,0001	-1,53 [-2,04; -1,01] 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 4-136: 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**
International Normalized Ratio (INR) erhöht (PT)							
HOKUSAI-VTE (Gesamt)	4.118	39 (1,0)	4.122	339 (8,2)	0,12 [0,08; 0,16] p < 0,0001	0,11 [0,08; 0,15] p < 0,0001	-7,28 [-8,17; -6,39] p < 0,0001
HOKUSAI-VTE (schwerwiegende Fälle)	4.118	12 (0,3)	4.122	77 (1,9)	0,16 [0,09; 0,29] p < 0,0001	0,15 [0,08; 0,28] p < 0,0001	-1,58 [-2,02; -1,13] 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.

Untersuchungen (SOC)

Im Verlauf der Studie waren in der Edoxaban-Gruppe bei 15,7 % (646/4.118) der Patienten und in der Warfarin-Gruppe bei 21,8 % (898/4.122) der Patienten Untersuchungen auffällig (RR = 0,72 (95 %-KI [0,66; 0,79]), p < 0,0001). Dieses signifikante Ergebnis wurde durch die *Odds Ratio* sowie die Absolute Risikoreduktion bestätigt (Tabelle 4-135). Innerhalb der Untersuchungen zeigten sich insbesondere Unterschiede für die *Preferred Terms* „Kreatininphosphokinase im Blut erhöht“ (1,9 % vs. 2,3 %), „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,9 % vs. 8,2 %), „Transaminasen erhöht“ (0,9 % vs. 1,3 %) und „Bilirubinwert im Blut erhöht“ (0,6 % vs. 0,4 %). 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 = 0,31 (95 %-KI [0,20; 0,47]), p < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Effektmaße OR und ARR unterstützt (Tabelle 4-135). Hauptsächliche Unterschiede ergaben sich für den *Preferred Term* „*International Normalized Ratio* erhöht“ (0,3 % vs. 1,9 %).

INR erhöht (PT)

In der Edoxaban-Gruppe wurde im Verlauf der Studie eine Erhöhung des (Schein-) INR-Wertes bei insgesamt 1,0 % (39/4.118) der Patienten beobachtet, während in der Warfarin-Gruppe 8,2 % (339/4.122) der Patienten eine Erhöhung des INR-Wertes (PT) zeigten. Eine Erhöhung des INR-Wertes war für Patienten in der Edoxaban-Gruppe signifikant geringer als für die Patienten in der Warfarin-Gruppe (RR = 0,12 (95 %-KI [0,08; 0,16]), p < 0,0001). Die Effektschätzer OR und ARR bestätigten dieses Ergebnis (Tabelle 4-136). Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Fällen eines erhöhten INR war mit 0,3 % (12/4.118) in der Edoxaban-Gruppe niedriger als in der Warfarin-Gruppe (1,9 %, 77/4.122). Das Ergebnis war statistisch signifikant (RR = 0,16 (95 %KI [0,09; 0,29]), p < 0,0001, muss jedoch vor dem Hintergrund der Schein-INR-Werte im Edoxaban-Arm, die zur Aufrechterhaltung der Verblindung generiert wurden, mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (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 Nervensystems (SOC)							
HOKUSAI-VTE (schwerwiegende Fälle)	4.118	50 (1,2)	4.122	32 (0,8)	1,56 [1,01; 2,43] p = 0,04	1,57 [1,01; 2,45] p = 0,04	0,44 [0,01; 0,87] 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.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems gemäß SOC traten bei 1,2 % (50/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und bei 0,8 % (32/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe auf. Das Risiko, im Verlauf der Studie eine schwerwiegende Erkrankung des Nervensystems (SOC) zu erleiden, war unter der Behandlung mit Edoxaban signifikant höher (RR = 1,56 (95 %-KI [1,01; 2,43]), p = 0,04). Auch die Effektschätzer OR und ARR zeigten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Warfarin (jeweils p = 0,04; Tabelle 4-137). Unterschiede in der Häufigkeit zeigten sich zum Beispiel beim *Preferred Term* „Ohnmacht“ (0,3 % vs. 0,1 %).

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.

4.3.1.3.1.3.13 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-138: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde für die *Safety*-Population und über die *Overall-Study*-Periode hinweg ausgewertet. Ausgewertet wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (*treatment-emergent serious adverse events*), die vom Referenzdatum (Zeitpunkt der Randomisierung oder Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis hin zur letzten Follow-up-Studienvisite auftraten Der Endpunkt umfasste alle Ereignisse, die von den Prüfärzten auf dem eCRF für unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, mit Ausnahme der durch das CEC adjudizierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte, um eine Doppelzählung auszuschließen. Vom Patienten berichtete oder vom Prüfarzt beobachtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden basierend auf den Angaben des verantwortlichen Prüfarztes erfasst und bewertet. Dies erfolgte bei jeder Studienvisite. Die Ursache eines jeden Todesfalles wurde jeweils als schweres unerwünschtes Ereignis dokumentiert. 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. 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 4-139: 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**
HOKUSAI-VTE	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 4-140: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
HOKUSAI-VTE	4.118	654 (15,9)	4.122	678 (16,5)	0,97 [0,88; 1,07] p = 0,48	0,96 [0,85; 1,08] p = 0,48	-0,57 [-2,16; 1,02] p = 0,48

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 15,9 % (654/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 16,5 % (678/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-140). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-140).

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.

4.3.1.3.1.3.14 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Tabelle 4-141: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Die Auswertung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte über die *On-Treatment*-Periode hinweg und für die *Safety*-Population. Jeder Studienteilnehmer konnte zu jedem Zeitpunkt die Einnahme der Studienmedikation absetzen oder unterbrechen. Für alle Therapieabbrüche, die > 3 Tage andauerten, musste vom Prüfarzt hinsichtlich der Ursache für ein Absetzen ein eCRF ausgefüllt und im IXRS dokumentiert werden. Kurzzeitige Studienabbrüche aufgrund von chirurgischen oder medizinischen Gründen waren grundsätzlich erlaubt, die Wiederaufnahme der Studienmedikation sollte jedoch sobald wie möglich erfolgen, wenn es die Situation zuließ und keine Kontraindikation vorlag. Wenn sich die Wiederaufnahme der Einnahme der Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes schädlich auf das Wohlbefinden des Patienten auswirke oder eine besondere klinische Situation vorlag (z. B. eine schwere Niereninsuffizienz mit einer CrCl < 30ml/min, Leberfunktionsstörungen, VTE-Rezidiv, eine Blutung), so konnte die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt werden. Patienten, die die Therapie abbrachen, verblieben 12 Monate nach Randomisierung in einem Follow-up, um die Studie abzuschließen. Ausgewertet wurden die Therapieabbrüche aufgrund der unerwünschten Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*), die unter Behandlung (*On-Treatment*) dokumentiert wurden. 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 4-142: 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
HOKUSAI-VTE	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 4-143: 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 [95 %-KI] p-Wert**
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
HOKUSAI-VTE	4.118	195 (4,7)	4.122	185 (4,5)	1,06 [0,87; 1,28] p = 0,59	1,06 [0,86; 1,30] p = 0,59	0,25 [-0,66; 1,15] p = 0,59

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 brachen 4,7 % (195/4.118) der Patienten in der Edoxaban-Gruppe und 4,5 % (185/4.122) der Patienten in der Warfarin-Gruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie ab (Tabelle 4-143). Die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-143).

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 Endpunkt „*Net Clinical Outcome*“ - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ – RCT

Tabelle 4-144: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
HOKUSAI-VTE	Der Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ ist ein kombinierter Endpunkt, der für die *Overall-Study*-Periode und die ITT-Population ausgewertet wurde. Das CEC musste die Befunde unter verblindeten Bedingungen beurteilen und adjudizieren. Der kombinierte Endpunkt umfasste die Einzelereignisse: • TVT, • nicht tödliche LE, • größere Blutung, • Gesamtmortalität. Erfasst wurden alle Patienten mit mindestens einem dieser Ereignisse. 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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, 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
HOKUSAI-VTE	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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ wird somit als niedrig eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, 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 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
HOKUSAI-VTE	4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18] p = 0,97
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.					

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung 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 [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität							
HOKUSAI-VTE	4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,86; 1,18] p = 0,95	1,01 [0,85; 1,19] p = 0,95	0,03 [-1,05; 1,12] p = 0,95

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 6,9 % (284/4.143) der Patienten in der in der Edoxaban-Gruppe und 6,8 % (283/4.149) der Patienten in der Warfarin-Gruppe entweder ein symptomatisches VTE-Rezidiv, eine größere Blutung oder der Todesfall ein (Tabelle 4-146, Tabelle 4-147). Das Risiko für das Eintreten eines symptomatischen VTE-Rezidivs, einer größeren Blutung oder des Todes war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (HR = 1,00, 95 %-KI [0,85; 1,18], p = 0,97; Tabelle 4-146). Auch die Effektschätzer RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Edoxaban und Warfarin (Tabelle 4-147).

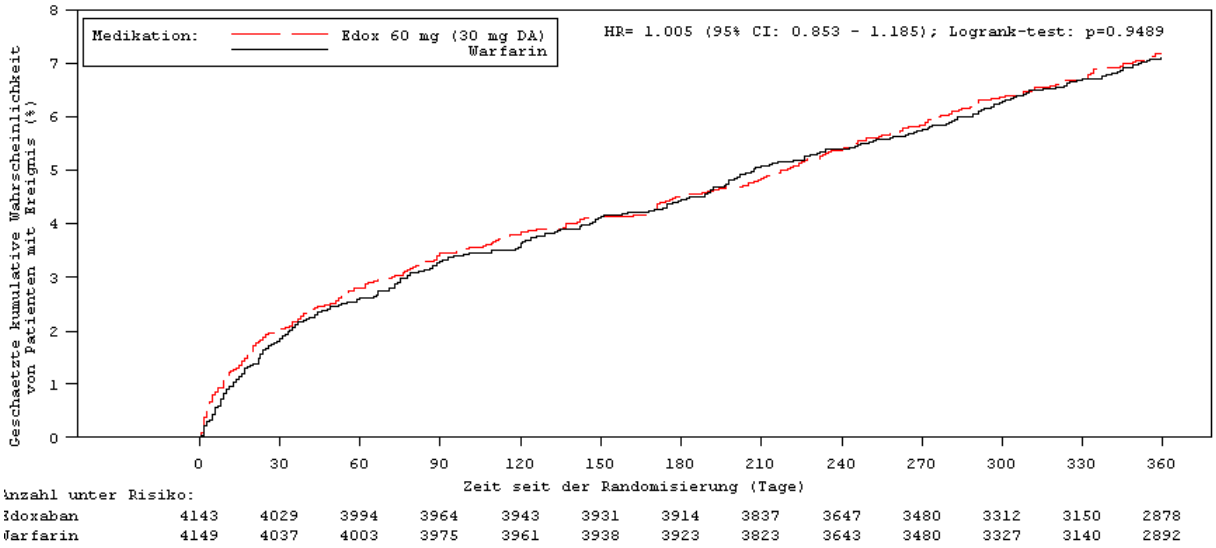


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“

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), Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT), Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg), Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein), Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min – < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) und Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein).

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 4.3.1.3.2.3 präsentiert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.3.

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

4.3.1.3.2.2 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 4.2.5.5.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde bei einem p-Wert von ≤ 0,05 als „Beleg“ für und bei einem p-Wert von > 0,05–≤ 0,2 auf einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet. 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) 2015b]

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 4-148) 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* (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 (n. b.) und sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend gekennzeichnet.

Tabelle 4-148: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
Gesamtmortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,64	0,92	0,33	0,77	0,23	0,82	**0,09**[a]	0,62
Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,71 OR: 0,70 ARR: 0,61	RR: 0,93 OR: 0,94 ARR: 0,99	RR: 0,33 OR: 0,34 ARR: 0,51	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,73	RR: 0,24 OR: 0,24 ARR: 0,21	RR: 0,85 OR: 0,87 ARR: 0,94	RR: **0,07**[a] OR: **0,06**[a] ARR: **0,05**[a] (**0,0540**)	RR: 0,63 OR: 0,62 ARR: 0,53
Kardiovaskuläre Mortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,69	0,97	n. b.	0,99	n. b.	n. b.	n. b.	0,76
Kardiovaskuläre Mortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,71 OR: 0,71 ARR: 0,89	RR: 0,97 OR: 0,97 ARR: 0,95	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,99 OR: 0,99 ARR: 0,93	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,76 OR: 0,76 ARR: 0,88
VTE-bedingte Mortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	**0,03**[b]	n. b.	**0,05**[a] (**0,0525**)	1,00	0,99	n. b	0,23
VTE-bedingte Mortalität (dichotome Analyse)	RR: n. b. OR: n. b. ARR: n. b.	RR: **0,02**[b] OR: **0,02**[b] ARR: **0,02**[b]	n. b. n. b. n. b.	RR: **0,05**[b] **(0,0456)** OR: **0,05**[b] **(0,0456)** ARR: **0,06**[a]	RR: 0,94 OR: 0,94 ARR: 0,97	RR: 0,99 OR: 1,00 ARR: 0,98	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,21 OR: 0,21 ARR: 0,26
Tödliche Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
Tödliche Blutung (dichotome Analyse)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,05**[a] (**0,0521**)	0,52	0,67	0,23	0,83	**0,07**[a]	**0,06**[a]	0,38
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) (dichotome Analyse)	RR: **0,05**[b] **(0,0454)** OR: **0,05**[b] **(0,0453)** ARR: **0,04**[b]	RR: 0,51 OR: 0,51 ARR: 0,56	RR: 0,68 OR: 0,68 ARR: 0,68	RR: 0,22 OR: 0,22 ARR: 0,22	RR: 0,80 OR: 0,80 ARR: 0,81	RR: **0,05**[a] **(0,0513)** OR: **0,05**[a] **(0,0505)** ARR: **0,04**[b]	RR: **0,05**[a] **(0,0509)** OR: **0,05**[a] **(0,0505)** ARR: **0,04**[b]	RR: 0,37 OR: 0,37 ARR: 0,36
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,04**[b]	0,76	0,72	0,42	0,85	0,28	n. b.	0,36
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (dichotome Analyse)	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,03**[b]	RR: 0,74 OR: 0,74 ARR: 0,77	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,72	RR: 0,42 OR: 0,41 ARR: 0,36	RR: 0,80 OR: 0,80 ARR: 0,79	RR: 0,24 OR: 0,24 ARR: 0,21	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,36 OR: 0,36 ARR: 0,34
Tiefe Venenthrombose (*Time-to-Event*-Analyse)	0,58	**0,18**[a]	0,79	0,43	0,53	**0,15**[a]	n. b.	0,50
Tiefe Venenthrombose (dichotome Analyse)	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,59	RR: **0,18**[a] OR: **0,18**[a] ARR: 0,21	RR: 0,78 OR: 0,78 ARR: 0,76	RR: 0,42 OR: 0,42 ARR: 0,55	RR: 0,53 OR: 0,53 ARR: 0,58	RR: **0,14**[a] OR: **0,14**[a] ARR: **0,12**[a]	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,50 OR: 0,50 ARR: 0,54
Nicht tödlicher Schlaganfall (*Time-to-Event*-Analyse)	0,38	0,37	**0,18**[a]	0,30	n. b.	0,61	n. b.	0,42

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
Nicht tödlicher Schlaganfall (dichotome Analyse)	RR: 0,37 OR: 0,37 ARR: 0,63	RR: 0,37 OR: 0,37 ARR: 0,37	RR: **0,17**[a] OR: **0,17**[a] ARR: **0,16**[a]	RR: 0,29 OR: 0,29 ARR: 0,33	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,61 OR: 0,61 ARR: 0,41	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,41 OR: 0,41 ARR: 0,47
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis (dichotome Analyse)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (*Time-to-Event*-Analyse)	0,35	0,56	**0,12**[a]	0,32	n. b.	n. b.	0,92	0,48
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (dichotome Analyse)	RR: 0,34 OR: 0,34 ARR: 0,46	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,56	RR: **0,11**[a] OR: **0,11**[a] ARR: **0,11**[a]	RR: 0,33 OR: 0,33 ARR: 0,31	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	RR: 0,92 OR: 0,92 ARR: 0,84	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,43
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität (*Time-to-Event*-Analyse)	0,62	0,81	0,79	0,72	0,46	0,37	0,52	1,00
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,60	RR: 0,80 OR: 0,80 ARR: 0,80	RR: 0,81 OR: 0,80 ARR: 0,79	RR: 0,70 OR: 0,70 ARR: 0,70	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,47	RR: 0,35 OR: 0,35 ARR: 0,39	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,47	RR: 0,99 OR: 0,99 ARR: 1,00
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	0,35	0,43	0,45	0,66	0,92	0,57	0,27	0,75

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
(*Time-to-Event*-Analyse)								
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) (dichotome Analyse)	RR: 0,32 OR: 0,33 ARR: 0,62	RR: 0,42 OR: 0,42 ARR: 0,39	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,42	RR: 0,67 OR: 0,67 ARR: 0,77	RR: 0,95 OR: 0,95 ARR: 0,92	RR: 0,56 OR: 0,56 ARR: 0,43	RR: 0,28 OR: 0,28 ARR: 0,51	RR: 0,75 OR: 0,75 ARR: 0,88
Größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,99	0,25	0,89	0,60	0,52	0,70	0,51	0,20 (0,2049)
Größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,95 OR: 0,95 ARR: 0,85	RR: 0,24 OR: 0,24 ARR: 0,27	RR: 0,88 OR: 0,88 ARR: 0,93	RR: 0,61 OR: 0,61 ARR: 0,63	RR: 0,49 OR: 0,49 ARR: 0,46	RR: 0,71 OR: 0,71 ARR: 0,67	RR: 0,50 OR: 0,50 ARR: 0,57	RR: **0,19**[a] OR: **0,19**[a] ARR: **0,17**[a]
Größere nicht gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,21	**0,06**[a]	0,68	0,93	0,79	**0,10**[a]	0,29	0,60
Größere nicht gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,24 OR: 0,24 ARR: 0,58	RR: **0,06**[a] OR: **0,06**[a] ARR: **0,12**[a]	RR: 0,67 OR: 0,68 ARR: 0,81	RR: 0,92 OR: 0,92 ARR: 0,95	RR: 0,80 OR: 0,81 ARR: 0,99	RR: **0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,04**[b]	RR: 0,28 OR: 0,29 ARR: 0,65	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,35
Größere gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,09**[a]	0,75	n. b.	0,47	n. b.	n. b.	n. b.	0,21

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
Größere gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: **0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: 0,30	RR: 0,74 OR: 0,74 ARR: 0,85	n. b n. b n. b	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,31	n. b n. b n. b	n. b n. b n. b	n. b n. b n. b	RR: **0,20**[a] (**0,1991**) OR: **0,20**[a] (**0,1999**) ARR: 0,33
Intrakranielle größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	n. b.	n. b	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Intrakranielle größere Blutung (dichotome Analyse)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,97	0,91	0,75	0,49	0,47	0,77	0,62	**0,17**[a]
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal) (dichotome Analyse)	RR: 0,95 OR: 0,96 ARR: 0,90	RR: 0,91 OR: 0,91 ARR: 0,79	RR: 0,76 OR: 0,76 ARR: 0,83	RR: 0,50 OR: 0,50 ARR: 0,48	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,53	RR: 0,75 OR: 0,75 ARR: 0,67	RR: 0,61 OR: 0,61 ARR: 0,48	RR: **0,16**[a] OR: **0,16**[a] ARR: 0,23
Klinisch relevante nicht größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,77	**0,03**[b]	**0,04**[b]	0,45	0,23	**0,16**[a]	0,25	**0,10**[a]
Klinisch relevante nicht größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,79 OR: 0,82 ARR: 0,96	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,09**[a]	RR: **0,04**[b] OR: **0,04**[b] ARR: **0,03**[b]	RR: 0,45 OR: 0,46 ARR: 0,63	RR: **0,18**[a] OR: **0,18**[a] ARR: **0,16**[a]	RR: **0,18**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,09**[a]	RR: 0,25 OR: 0,24 ARR: **0,17**[a]	RR: **0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,06**[a]

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,77	**0,02**[b]	**0,04**[b]	0,23	**0,16**[a]	0,32	0,42	**0,08**[a]
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,80 OR: 0,83 ARR: 0,92	RR: **0,02**[b] OR: **0,02**[b] ARR: **0,11**[a]	RR: **0,04**[b] OR: **0,04**[b] ARR: **0,02**[b]	RR: 0,23 OR: 0,24 ARR: 0,39	RR: **0,13**[a] OR: **0,13**[a] ARR: **0,12**[a]	RR: 0,33 OR: 0,30 ARR**: 0,14**[a]	RR: 0,41 OR: 0,40 ARR: 0,30	RR: **0,07**[a] OR: **0,07**[a] ARR: **0,05**[a] (**0,0516**)
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,66	0,47	0,83	0,29	0,66	0,45	0,51	0,94
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,61 OR: 0,61 ARR: 0,63	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,47	RR: 0,84 OR: 0,84 ARR: 0,85	RR: 0,28 OR: 0,28 ARR: 0,30	RR: 0,71 OR: 0,71 ARR: 0,71	RR: 0,46 OR: 0,46 ARR: 0,48	RR: 0,49 OR: 0,49 ARR: 0,52	RR: 0,91 OR: 0,91 ARR: 0,92
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,84	**0,02**[b]	**0,08**[a]	0,37	**0,13**[a]	**0,17**[a]	0,68	**0,06**[a]
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung (dichotome Analyse)	RR: 0,85 OR: 0,90 ARR: 0,86	RR: **0,01**[b] OR: **0,02**[b] ARR: **0,04**[b]	RR: **0,09**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,06**[a]	RR: 0,35 OR: 0,37 ARR: 0,50	RR: **0,09**[a] OR: **0,09**[a] ARR: **0,07**[a]	RR: **0,18**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,10**[a]	RR: 0,70 OR: 0,67 ARR: 0,52	RR: **0,04**[b] OR: **0,04**[b] ARR: **0,03**[b]
Jegliche Blutung (dichotome Analyse)	RR: **0,09**[a] OR: **0,06**[a]	RR: **0,12**[a] OR: **0,17**[a]	RR: **0,15**[a] OR: **0,14**[a]	RR: 0,97 OR: 0,81	RR: 0,28 OR: 0,26	RR: 0,22 OR: **0,16**[a]	RR: **0,11**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,05**[a]	RR: **0,05**[b] (**0,0459**) OR: **0,04**[b]

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75, ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (weiblich, männlich)**	**Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest)**	**Diagnose bei Vorstellung (TVT, LE ± TVT)**	**Körpergewicht (≤60 kg, >60 kg)**	**Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)**	**Kreatinin-Clearance (≤50ml/min, >50-80ml/min, ≥80ml/min)**	**Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)**
	ARR: **0,04**[b]	ARR: 0,32	ARR: **0,12**[a]	ARR: 0,56	ARR: 0,22	ARR: **0,10**[a]	(**0,0525**)	ARR: **0,03**[b]
Unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: 0,52 OR: 0,67 ARR: 0,57	RR: 0,61 OR: 0,45 ARR: 0,55	RR: 0,32 OR: 0,36 ARR: 0,34	RR: **0,12**[a] OR: 0,25 ARR: **0,15**[a]	RR: 0,57 OR: 0,55 ARR: 0,56	RR: 0,52 OR: 0,34 ARR: 0,46	RR: 0,83 OR: 0,75 ARR: 0,80	RR: 0,48 OR: 0,43 ARR: 0,46
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: 0,31 OR: 0,34 ARR: 0,41	RR: 0,92 OR: 0,93 ARR: 0,98	RR: 0,92 OR: 0,93 ARR: 0,94	RR: 0,57 OR: 0,58 ARR: 0,65	RR: 0,51 OR: 0,53 ARR: 0,58	RR: 0,46 OR: 0,43 ARR: 0,38	RR: 0,80 OR: 0,80 ARR: 0,82	RR: 0,77 OR: 0,80 ARR: 0,89
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (dichotome Analyse)	RR: 0,77 OR: 0,76 ARR: 0,68	RR: 0,48 OR: 0,49 ARR: 0,53	RR: **0,18**[a] OR: **0,18**[a] ARR: **0,16**[a]	RR: **0,13**[a] OR: **0,13**[a] ARR: **0,13**[a]	RR: **0,17**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,14**[a]	RR: 0,91 OR: 0,93 ARR: 0,94	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,57	RR: **0,20**[a] (**0,1985**) OR: **0,20**[a] (**0,1952**) ARR: **0,17**[a]
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität (*Time-to-event*-Analyse)	0,53	0,65	0,98	0,92	1,00	0,45	0,82	0,48
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität (dichotome Analyse)	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,48	RR: 0,65 OR: 0,65 ARR: 0,65	RR: 0,95 OR: 0,95 ARR: 0,96	RR: 0,90 OR: 0,90 ARR: 0,90	RR: 0,98 OR: 0,98 ARR: 0,98	RR: 0,42 OR: 0,42 ARR: 0,46	RR: 0,77 OR: 0,77 ARR: 0,77	RR: 0,49 OR: 0,49 ARR: 0,50

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
LE = Lungenembolie; n. b. = nicht berechenbar; TVT = tiefe Venenthrombose

4.3.1.3.2.2.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min vs. > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio*** **[95 %-KI]** **p-Wert**
Gesamtmortalität					
HOKUSAI-VTE					
≤ 50 ml/min	229	23 (10,0)	228	26 (11,4)	0,88 [0,51; 1,54] p = 0,67
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	58 (6,6)	899	38 (4,2)	1,56 [1,03; 2,35] p = 0,03
≥ 80 ml/min	2.799	51 (1,8)	2.771	59 (2,1)	0,85 [0,59; 1,24] p = 0,40
Interaktionstest					p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 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							
HOKUSAI-VTE							
≤ 50 ml/min	229	23 (10,0)	228	26 (11,4)	0,88 [0,52; 1,50] p = 0,64	0,87 [0,48; 1,57] p = 0,64	-1,36 [-7,03; 4,31] p = 0,64
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	58 (6,6)	899	38 (4,2)	1,56 [1,05; 2,33] p = 0,03	1,60 [1,05; 2,44] p = 0,03	2,38 [0,27; 4,48] p = 0,03
≥ 80 ml/min	2.799	51 (1,8)	2.771	59 (2,1)	0,86 [0,59; 1,24] p = 0,41	0,85 [0,58; 1,25] p = 0,41	-0,31 [-1,04; 0,42] p = 0,41
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,06	p = 0,05 (0,0540)

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.

4.3.1.3.2.2.2 Endpunkt „VTE-bedingte Mortalität“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „VTE-bedingte 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
VTE-bedingte Mortalität					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.766	8 (0,5)	1.778	16 (0,9)	0,50 [0,22; 1,17] p = 0,11
männlich	2.377	21 (0,9)	2.371	12 (0,5)	1,74 [0,86; 3,55] p = 0,12
Interaktionstest					p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „VTE-bedingte 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
VTE-bedingte Mortalität					
HOKUSAI-VTE					
LE ± TVT	1.663	12 (0,7)	1.680	19 (1,1)	0,64 [0,31; 1,31] p = 0,22
nur TVT	2.480	17 (0,7)	2.469	9 (0,4)	1,87 [0,83; 4,19] p = 0,13
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0525)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; TVT = tiefe Venenthrombose
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „VTE-bedingte 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**
VTE-bedingte Mortalität							
HOKUSAI-VTE							
männlich	2.377	21 (0,9)	2.371	12 (0,5)	1,75 [0,86; 3,54] p = 0,12	1,75 [0,86; 3,57] p = 0,12	0,38 [-0,10; 0,85] p = 0,12
weiblich	1.766	8 (0,5)	1.778	16 (0,9)	0,50 [0,22; 1,17] p = 0,11	0,50 [0,21; 1,17] p = 0,11	-0,45 [-0,99; 0,09] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,02	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 ITT-Population.

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „VTE-bedingte 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**
VTE-bedingte Mortalität							
HOKUSAI-VTE							
LE ± TVT	1.663	12 (0,7)	1.680	19 (1,1)	0,64 [0,31; 1,31] p = 0,22	0,64 [0,31; 1,31] p = 0,22	-0,41 [-1,06 ; 0,24] p = 0,22
nur TVT	2.480	17 (0,7)	2.469	9 (0,4)	1,88 [0,84; 4,21] p = 0,13	1,89 [0,84; 4,24] p = 0,12	0,32 [-0,08; 0,72] p = 0,12
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0456)	p = 0,05 (0,0456)	p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; TVT = tiefe Venenthrombose
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.2.3 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)					
HOKUSAI-VTE					
< 75 Jahre	3.580	118 (3,3)	3.601	119 (3,3)	1,00 [0,77; 1,29] p = 0,99
≥ 75 Jahre	563	14 (2,5)	548	27 (4,9)	0,52 [0,27; 1,00][b] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0521)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt HR = 0,52 (95 %-KI [0,274; 0,996]), p = 0,0485.

KI = Konfidenzintervall

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)					
HOKUSAI-VTE					
ja	382	14 (3,7)	396	28 (7,1)	0,53 [0,28; 1,00][b] p = 0,05
nein	3.761	118 (3,1)	3.753	118 (3,1)	1,00 [0,77; 1,29] p = 0,97
Interaktionstest					p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt HR = 0,53 (95 %-KI [0,278; 1,002]), p = 0,0508.

KI = Konfidenzintervall

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)					
HOKUSAI-VTE					
≤ 50 ml/min	229	6 (2,6)	228	15 (6,6)	0,38 [0,15; 0,96] p = 0,04
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	24 (2,7)	899	38 (4,2)	0,66 [0,39; 1,09] p = 0,10
≥ 80 ml/min	2.799	93 (3,3)	2.771	88 (3,2)	1,05 [0,78; 1,40] p = 0,77
Interaktionstest					p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)							
HOKUSAI-VTE							
< 75 Jahre	3.580	118 (3,3)	3.601	119 (3,3)	1,00 [0,78; 1,28] p = 0,98	1,00 [0,77; 1,29] p = 0,98	-0,01 [-0,84; 0,82] p = 0,98
≥ 75 Jahre	563	14 (2,5)	548	27 (4,9)	0,50 [0,27; 0,95] p = 0,04	0,49 [0,26; 0,95] p = 0,03	-2,44 [-4,66; -0,22] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0454)	p = 0,05 (0,0453)	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 ITT-Population.

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)							
HOKUSAI-VTE							
ja	382	14 (3,7)	396	28 (7,1)	0,52 [0,28; 0,97] p = 0,04	0,50 [0,26; 0,97] p = 0,04	-3,41 [-6,56; -0,26] p = 0,03
nein	3.761	118 (3,1)	3.753	118 (3,1)	1,00 [0,78; 1,28] p = 0,99	1,00 [0,77; 1,29] p = 0,99	-0,01 [-0,80; 0,78] p = 0,99
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0513)	p = 0,05 (0,0505)	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 ITT-Population.

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)							
HOKUSAI-VTE							
≤ 50 ml/min	229	6 (2,6)	228	15 (6,6)	0,40 [0,16; 1,01] p = 0,05	0,38 [0,15; 1,00][b] p = 0,05	-3,96 [-7,78; -0,13] p = 0,04
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	24 (2,7)	899	38 (4,2)	0,65 [0,39; 1,07] p = 0,09	0,64 [0,38; 1,07] p = 0,09	-1,49 [-3,19; 0,21] p = 0,09
≥ 80 ml/min	2.799	93 (3,3)	2.771	88 (3,2)	1,05 [0,79; 1,39] p = 0,76	1,05 [0,78; 1,41] p = 0,76	0,15 [-0,78; 1,08] p = 0,76
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0509)	p = 0,05 (0,0505)	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.

b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt OR = 0,38 (95 %-KI [0,146; 1,003]), p = 0,0510.

ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.2.4 Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose					
HOKUSAI-VTE					
< 75 Jahre	3.580	71 (2,0)	3601	68 (1,9)	1,05 [0,75; 1,47] p = 0,77
≥ 75 Jahre	563	7 (1,2)	548	17 (3,1)	0,41 [0,17; 0,98] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ 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**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose							
HOKUSAI-VTE							
< 75 Jahre	3.580	71 (2,0)	3.601	68 (1,9)	1,05 [0,76; 1,46] p = 0,77	1,05 [0,75; 1,47] p = 0,77	0,09 [-0,54; 0,73] p = 0,77
≥ 75 Jahre	563	7 (1,2)	548	17(3,1)	0,40 [0,17; 0,96] p = 0,04	0,39 [0,16; 0,96] p = 0,04	-1,86 [-3,58; -0,14] p = 0,03
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 ITT-Population.

4.3.1.3.2.2.5 Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tiefe Venenthrombose					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.766	20 (1,1)	1.778	31 (1,7)	0,65 [0,37; 1,14] p = 0,13
männlich	2.377	42 (1,8)	2.371	40 (1,7)	1,05 [0,68; 1,62] p = 0,83
Interaktionstest					p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tiefe Venenthrombose					
HOKUSAI-VTE					
ja	382	5 (1,3)	396	12 (3,0)	0,43 [0,15; 1,25] p = 0,12
nein	3.761	57 (1,5)	3.753	59 (1,6)	0,96 [0,67; 1,39] p = 0,84
Interaktionstest					p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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**
Tiefe Venenthrombose							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.766	20 (1,1)	1.778	31 (1,7)	0,65 [0,37; 1,14] p = 0,13	0,65 [0,37; 1,14] p = 0,13	-0,61 [-1,39; 0,17] p = 0,13
männlich	2.377	42 (1,7)	2.371	40 (1,7)	1,05 [0,68; 1,61] p = 0,83	1,05 [0,68; 1,62] p = 0,83	0,08 [-0,66 ; 0,82] p = 0,83
Interaktionstest					p = 0,18	p = 0,18	p = 0,21

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 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“ 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**
Tiefe Venenthrombose							
HOKUSAI-VTE							
ja	382	5 (1,3)	396	12 (3,0)	0,43 [0,15; 1,21] p = 0,11	0,42 [0,15; 1,22] p = 0,11	-1,72 [-3,76; 0,32] p = 0,10
nein	3.761	57 (1,5)	3.753	59 (1,6)	0,96 [0,67; 1,38] p = 0,84	0,96 [0,67; 1,39] p = 0,84	-0,06 [-0,61; 0,50] p = 0,84
Interaktionstest					p = 0,14	p = 0,14	p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.2.6 Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödlicher Schlaganfall					
HOKUSAI-VTE					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.823	14 (0,8)	1.811	12 (0,7)	1,16 [0,54; 2,50] p = 0,71
Rest	2.320	13 (0,6)	2.338	23 (1,0)	0,57 [0,29; 1,12] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Schlaganfall“ 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**
Nicht tödlicher Schlaganfall							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.823	14 (0,8)	1.811	12 (0,7)	1,16 [0,54; 2,50] p = 0,71	1,16 [0,54; 2,52] p = 0,71	0,11 [-0,44; 0,65] p = 0,71
Rest	2.320	13 (0,6)	2.338	23 (1,0)	0,57 [0,29; 1,12] p = 0,10	0,57 [0,29; 1,12] p = 0,10	-0,42 [-0,93; 0,08] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,17	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.

4.3.1.3.2.2.7 Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt					
HOKUSAI-VTE					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.823	7 (0,4)	1.811	11 (0,6)	0,63 [0,25; 1,63] p = 0,34
Rest	2.320	14 (0,6)	2.338	8 (0,3)	1,75 [0,74; 4,17] p = 0,20
Interaktionstest					p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Nicht tödlicher 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**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.823	7 (0,4)	1.811	11 (0,6)	0,63 [0,25; 1,63] p = 0,34	0,63 [0,24; 1,63] p = 0,34	-0,22 [-0,68; 0,23] p = 0,34
Rest	2.320	14 (0,6)	2.338	8 (0,3)	1,76 [0,74; 4,20] p = 0,20	1,77 [0,74; 4,22] p = 0,20	0,26 [-0,13; 0,66] p = 0,19
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.

4.3.1.3.2.2.8 Endpunkt „Größere Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	18 (2,5)	719	26 (3,6)	0,68 [0,38; 1,23] p = 0,20	0,67 [0,37; 1,24] p = 0,20	-1,16 [-2,93; 0,61] p = 0,20
nein	3.385	57 (1,7)	3.403	53 (1,6)	1,08 [0,75; 1,57] p = 0,68	1,08 [0,74; 1,58] p = 0,68	0,13 [-0,47; 0,73] p = 0,68
Interaktionstest					p = 0,19	p = 0,19	p = 0,17

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.

4.3.1.3.2.2.9 Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“ – a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
HOKUSAI-VTE					
ja	733	17 (2,3)	719	22 (3,1)	0,76 [0,40; 1,43] p = 0,40
nein	3.385	48 (1,4)	3.403	37 (1,1)	1,31 [0,85; 2,01] p = 0,22
Interaktionstest					p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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)							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	17 (2,3)	719	22 (3,1)	0,76 [0,41; 1,42] p = 0,38	0,75 [0,40; 1,43] p = 0,38	-0,74 [-2,41; 0,92] p = 0,38
nein	3.385	48 (1,4)	3.403	37 (1,1)	1,30 [0,85; 2,00] p = 0,22	1,31 [0,85; 2,02] p = 0,22	0,33 [-0,20; 0,86] p = 0,22
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,16	p = 0,23

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.

4.3.1.3.2.2.10 Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich vs. 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.758	28 (1,6)	1.766	27 (1,5)	1,04 [0,61; 1,77] p = 0,88
männlich	2.360	16 (0,7)	2.356	33 (1,4)	0,48 [0,27; 0,88] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	378	5 (1,3)	393	15 (3,8)	0,35 [0,13; 0,96] p = 0,04
nein	3.740	39 (1,0)	3.729	45 (1,2)	0,86 [0,56; 1,33] p = 0,50
Interaktionstest					p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-176: 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							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.758	28 (1,6)	1.766	27 (1,5)	1,04 [0,62; 1,76] p = 0,88	1,04 [0,61; 1,78] p = 0,88	0,06 [-0,76; 0,88] p = 0,88
männlich	2.360	16 (0,7)	2.356	33 (1,4)	0,48 [0,27; 0,88] p = 0,02	0,48 [0,26; 0,88] p = 0,02	-0,72 [-1,30; -0,14] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,06	p = 0,06	p = 0,12

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 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	378	5 (1,3)	393	15 (3,8)	0,35 [0,13; 0,94] p = 0,04	0,34 [0,12; 0,94] p = 0,04	-2,49 [-4,71; -0,28] p = 0,03
nein	3.740	39 (1)	3.729	45 (1,2)	0,86 [0,56; 1,32] p = 0,50	0,86 [0,56; 1,33] p = 0,50	-0,16 [-0,64; 0,31] p = 0,50
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	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.

4.3.1.3.2.2.11 Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
< 75 Jahre	3.558	24 (0,7)	3.578	11 (0,3)	2,20 [1,08; 4,49] p = 0,03
≥ 75 Jahre	560	7 (1,3)	544	9 (1,7)	0,79 [0,29; 2,14] p = 0,64
Interaktionstest					p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „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**
Größere gastrointestinale Blutung							
HOKUSAI-VTE							
< 75 Jahre	3.558	24 (0,7)	3.578	11 (0,3)	2,19 [1,08; 4,47] p = 0,03	2,20 [1,08; 4,50] p = 0,03	0,37 [0,04; 0,69] p = 0,03
≥ 75 Jahre	560	7 (1,3)	544	9 (1,7)	0,76 [0,28; 2,01] p = 0,58	0,75 [0,28; 2,04] p = 0,58	-0,40 [-1,82; 1,01] p = 0,58
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	p = 0,30

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 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „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**
Größere gastrointestinale Blutung							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	6 (0,8)	719	7 (1,0)	0,84 [0,28; 2,49] p = 0,75	0,84 [0,28; 2,51] p = 0,75	-0,16 [-1,13; 0,82] p = 0,75
nein	3.385	25 (0,7)	3.403	13 (0,4)	1,93 [0,99; 3,77] p = 0,05	1,94 [0,99; 3,80] p = 0,05	0,36 [0,00; 0,71][b] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,20	p = 0,20	p = 0,33

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.

b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt ARR = 0,36 (95 %-KI [0,001; 0,712]), p = 0,0490.

ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.2.12 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-181: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.758	195 (11,1)	1.766	197 (11,2)	0,99 [0,81; 1,20] p = 0,89
männlich	2.360	149 (6,3)	2.356	203 (8,6)	0,72 [0,58; 0,89] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	149 (8,2)	1.800	144 (8,0)	1,03 [0,82; 1,29] p = 0,83
Rest	2.303	195 (8,5)	2.322	256 (11,0)	0,75 [0,62; 0,90] p = 0,003
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	378	46 (12,2)	393	69 (17,6)	0,66 [0,46; 0,97] p = 0,03
nein	3.740	298 (8,0)	3.729	331 (8,9)	0,89 [0,76; 1,04] p = 0,14
Interaktionstest					p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	733	62 (8,5)	719	90 (12,5)	0,66 [0,48; 0,92] p = 0,01
nein	3.385	282 (8,3)	3.403	310 (9,1)	0,90 [0,77; 1,06] p = 0,21
Interaktionstest					p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-185: 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							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.758	195 (11,1)	1.766	197 (11,2)	0,99 [0,83; 1,20] p = 0,95	0,99 [0,81; 1,23] p = 0,95	-0,06 [-2,14; 2,01] p = 0,95
männlich	2.360	149 (6,3)	2.356	203 (8,6)	0,73 [0,60; 0,90] p = 0,003	0,71 [0,57; 0,89] p = 0,003	-2,30 [-3,80; -0,80] p = 0,003
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	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 *Safety*-Population.

Tabelle 4-186: 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							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	149 (8,2)	1.800	144 (8,0)	1,03 [0,82; 1,28] p = 0,82	1,03 [0,81; 1,31] p = 0,82	0,21 [-1,57; 1,99] p = 0,82
Rest	2.303	195 (8,5)	2.322	256 (11,0)	0,77 [0,64; 0,92] p = 0,003	0,75 [0,61; 0,91] p = 0,003	-2,56 [-4,27; -0,85] p = 0,003
Interaktionstest					p = 0,04	p = 0,04	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 4-187: 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							
HOKUSAI-VTE							
≤ 60 kg	524	41 (7,8)	519	60 (11,6)	0,68 [0,46; 0,99] p = 0,04	0,65 [0,43; 0,99] p = 0,04	-3,74 [-7,32; -0,15] p = 0,04
> 60 kg	3.594	303 (8,4)	3.603	340 (9,4)	0,89 [0,77; 1,04] p = 0,14	0,88 [0,75; 1,04] p = 0,14	-1,01 [-2,32; 0,31] p = 0,14
Interaktionstest					p = 0,18	p = 0,18	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 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	378	46 (12,2)	393	69 (17,6)	0,69 [0,49; 0,98] p = 0,04	0,65 [0,44; 0,97] p = 0,04	-5,39 [-10,39; -0,39] p = 0,04
nein	3.740	298 (8,0)	3.729	331 (8,9)	0,90 [0,77; 1,04] p = 0,16	0,89 [0,76; 1,05] p = 0,16	-0,91 [-2,17; 0,35] p = 0,16
Interaktionstest					p = 0,18	p = 0,16	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 *Safety*-Population.

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 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							
HOKUSAI-VTE							
≤ 50 ml/min	229	22 (9,6)	228	34 (14,9)	0,64 [0,39; 1,07] p = 0,09	0,61 [0,34; 1,07] p = 0,09	-5,31 [-11,30; 0,69] p = 0,08
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	77 (8,8)	899	103 (11,5)	0,77 [0,58; 1,01] p = 0,06	0,74 [0,54; 1,01] p = 0,06	-2,69 [-5,49; 0,11] p = 0,06
≥ 80 ml/min	2.799	228 (8,2)	2.771	242 (8,7)	0,93 [0,78; 1,11] p = 0,43	0,93 [0,77; 1,12] p = 0,43	-0,59 [-2,05; 0,87] p = 0,43
Interaktionstest					p = 0,25	p = 0,24	p = 0,17

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 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	62 (8,5)	719	90 (12,5)	0,68 [0,50; 0,92] p = 0,01	0,65 [0,46; 0,91] p = 0,01	-4,06 [-7,21; -0,91] p = 0,01
nein	3.385	282 (8,3)	3.403	310 (9,1)	0,91 [0,78; 1,07] p = 0,26	0,91 [0,77; 1,07] p = 0,26	-0,78 [−2,12; 0,56] p = 0,26
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	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.

4.3.1.3.2.2.13 Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich vs. 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.758	157 (8,9)	1.766	166 (9,4)	0,94 [0,76; 1,17] p = 0,60
männlich	2.360	104 (4,4)	2.356	159 (6,8)	0,64 [0,50; 0,83] p = 0,0005
Interaktionstest					p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-192: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	116 (6,4)	1.800	117 (6,5)	0,98 [0,76; 1,27] p = 0,89
Rest	2.303	145 (6,3)	2.322	208 (9,0)	0,69 [0,56; 0,85] p = 0,0006
Interaktionstest					p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-193: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
≤ 60 kg	524	29 (5,5)	519	49 (9,4)	0,59 [0,37; 0,93] p = 0,02
> 60 kg	3.594	232 (6,5)	3.603	276 (7,7)	0,83 [0,70; 0,99] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	733	43 (5,9)	719	71 (9,9)	0,59 [0,40; 0,86] p = 0,006
nein	3.385	218 (6,4)	3.403	254 (7,5)	0,85 [0,71; 1,02] p = 0,09
Interaktionstest					p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-195: 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							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.758	157 (8,9)	1.766	166 (9,4)	0,95 [0,77; 1,17] p = 0,63	0,95 [0,75; 1,19] p = 0,63	-0,47 [-2,37; 1,44] p = 0,63
männlich	2.360	104 (4,4)	2.356	159 (6,8)	0,65 [0,51; 0,83] p = 0,001	0,64 [0,49; 0,82] p = 0,001	-2,34 [-3,65; -1,03] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,02	p = 0,02	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 *Safety*-Population.

Tabelle 4-196: 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							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	116 (6,4)	1.800	117 (6,5)	0,98 [0,77; 1,26] p = 0,89	0,98 [0,75; 1,28] p = 0,89	-0,11 [-1,71; 1,49] p = 0,89
Rest	2.303	145 (6,3)	2.322	208 (9,0)	0,70 [0,57; 0,86] p = 0,001	0,68 [0,55; 0,85] p = 0,001	-2,66 [-4,19; -1,13] p = 0,001
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.

Tabelle 4-197: 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							
HOKUSAI-VTE							
≤ 60 kg	524	29 (5,5)	519	49 (9,4)	0,59 [0,38; 0,91] p = 0,02	0,56 [0,35; 0,91] p = 0,02	-3,91 [-7,10; -0,72] p = 0,02
> 60 kg	3.594	232 (6,5)	3.603	276 (7,7)	0,84 [0,71; 1,00] p = 0,05[b]	0,83 [0,69; 1,00] p = 0,05	-1,21 [-2,39; -0,02] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,13	p = 0,13	p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt RR = 0,84 (95 %-KI [0,712; 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.

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	378	37 (9,8)	393	57 (14,5)	0,67 [0,46; 1,00] p = 0,05[b]	0,64 [0,41; 0,99] p = 0,05	-4,72 [-9,31; -0,12] p = 0,04
nein	3.740	224 (6,0)	3.729	268 (7,2)	0,83 [0,70; 0,99] p = 0,04	0,82 [0,69; 0,99] p = 0,04	-1,02 [-2,32; -0,07] p = 0,04
Interaktionstest					p = 0,33	p = 0,30	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt RR = 0,67 (95 %-KI [0,457; 0,996]), p = 0,0480.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	43 (5,9)	719	71 (9,9)	0,59 [0,41; 0,86] p = 0,005	0,57 [0,38; 0,84] p = 0,005	-4,01 [-6,77; -1,24] p = 0,005
nein	3.385	218 (6,4)	3.403	254 (7,5)	0,86 [0,73; 1,03] p = 0,10	0,85 [0,71; 1,03] p = 0,10	-1,02 [-2,23; 0,19] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,07	p = 0,05 (0.0516)

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.

4.3.1.3.2.2.14 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-200: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
weiblich	1.758	229 (13,0)	1.766	225 (12,7)	1,02 [0,85; 1,22] p = 0,86
männlich	2.360	176 (7,5)	2.356	236 (10,0)	0,73 [0,60; 0,89] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-201: 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 (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Edoxaban**		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	170 (9,4)	1.800	167 (9,3)	1,01 [0,82; 1,25] p = 0,94
Rest	2.303	235 (10,2)	2.322	294 (12,7)	0,79 [0,67; 0,94] p = 0,007
Interaktionstest					p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-202: 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
≤ 60 kg	524	51 (9,7)	519	75 (14,5)	0,67 [0,47; 0,95] p = 0,03
> 60 kg	3.594	354 (9,9)	3.603	386 (10,7)	0,91 [0,79; 1,05] p = 0,19
Interaktionstest					p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	378	55 (14,6)	393	79 (20,1)	0,70 [0,50; 0,99] p = 0,04
nein	3.740	350 (9,4)	3.729	382 (10,2)	0,90 [0,78; 1,05] p = 0,18
Interaktionstest					p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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 (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
HOKUSAI-VTE					
ja	733	76 (10,4)	719	109 (15,2)	0,67 [0,50; 0,90] p = 0,008
nein	3.385	329 (9,7)	3.403	352 (10,3)	0,93 [0,80; 1,08] p = 0,34
Interaktionstest					p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-205: 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							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.758	229 (13,0)	1.766	225 (12,7)	1,02 [0,86; 1,21] p = 0,80	1,03 [0,84; 1,25] p = 0,80	0,29 [-1,93; 2,50] p = 0,80
männlich	2.360	176 (7,5)	2.356	236 (10,0)	0,74 [0,62; 0,90] p = 0,002	0,72 [0,59; 0,89] p = 0,002	-2,56 [-4,17; -0,95] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,02	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 4-206: 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							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	170 (9,4)	1.800	167 (9,3)	1,01 [0,82; 1,24] p = 0,93	1,01 [0,81; 1,27] p = 0,93	0,09 [-1,81; 1,98] p = 0,93
Rest	2.303	235 (10,2)	2.322	294 (12,7)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,009	0,78 [0,65; 0,94] p = 0,009	-2,46 [-4,29; -0,63] p = 0,009
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,08	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.

Tabelle 4-207: 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							
HOKUSAI-VTE							
≤ 60 kg	524	51 (9,7)	519	75 (14,5)	0,67 [0,48; 0,94] p = 0,02	0,64 [0,44; 0,93] p = 0,02	-4,72 [-8,67; -0,77] p = 0,02
> 60 kg	3.594	354 (9,9)	3.603	386 (10,7)	0,92 [0,80; 1,05] p = 0,23	0,91 [0,78; 1,06] p = 0,23	-0,86 [-2,27; 0,54] p = 0,23
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,09	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 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	378	55 (14,6)	393	79 (20,1)	0,72 [0,53; 0,99] p = 0,04	0,68 [0,46; 0,99] p = 0,04	-5,55 [-10,88; -0,23] p = 0,04
nein	3.740	350 (9,4)	3.729	382 (10,2)	0,91 [0,80; 1,05] p = 0,20	0,90 [0,78; 1,05] p = 0,20	-0,89 [-2,23; 0,46] p = 0,20
Interaktionstest					p = 0,18	p = 0,16	p = 0,10

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 Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) 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							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	76 (10,4)	719	109 (15,2)	0,68 [0,52; 0,90] p = 0,007	0,65 [0,47; 0,89] p = 0,006	-4,79 [-8,22; -1,37] p = 0,006
nein	3.385	329 (9,7)	3.403	352 (10,3)	0,94 [0,82; 1,08] p = 0,39	0,93 [0,80; 1,09] p = 0,39	-0,62 [-2,05; 0,81] p = 0,39
Interaktionstest					p = 0,04	p = 0,04	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.

4.3.1.3.2.2.15 Endpunkt „Jegliche Blutung“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
< 75 Jahre	3.558	832 (23,4)	3.578	931 (26,0)	0,90 [0,83; 0,98] p = 0,01	0,87 [0,78; 0,97] p = 0,01	-2,64 [-4,64; -0,64] p = 0,01
≥ 75 Jahre	560	161 (28,8)	544	205 (37,7)	0,76 [0,64; 0,90] p = 0,002	0,67 [0,52; 0,86] p = 0,002	-8,93 [-14,47; -3,40] p = 0,002
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,06	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 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Geschlecht (weiblich, männlich) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
weiblich	1.758	518 (29,5)	1.766	561 (31,8)	0,93 [0,84; 1,03] p = 0,14	0,90 [0,78; 1,04] p = 0,14	-2,30 [-5,34; 0,74] p = 0,14
männlich	2.360	475 (20,1)	2.356	575 (24,4)	0,82 [0,74; 0,92] p < 0,0001	0,78 [0,68; 0,90] p < 0,0001	-4,28 [-6,65; -1,91] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,12	p = 0,17	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 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	438 (24,1)	1.800	466 (25,9)	0,93 [0,83; 1,04] p = 0,22	0,91 [0,78; 1,06] p = 0,22	-1,76 [-4,58; 1,07] p = 0,22
Rest	2.303	555 (24,1)	2.322	670 (28,9)	0,84 [0,76; 0,92] p < 0,0001	0,78 [0,69; 0,89] p < 0,0001	-4,76 [-7,30; -2,22] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,15	p = 0,14	p = 0,12

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 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach medizinischer Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
ja	378	119 (31,5)	393	158 (40,2)	0,78 [0,65; 0,95] p = 0,01	0,68 [0,51; 0,92] p = 0,01	-8,72 [-15,46; -1,98] p = 0,01
nein	3.740	874 (23,4)	3.729	978 (26,2)	0,89 [0,82; 0,96] p = 0,004	0,86 [0,77; 0,95] p = 0,004	-2,86 [-4,82; -0,90] p = 0,004
Interaktionstest					p = 0,22	p = 0,16	p = 0,10

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 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Kreatinin-Clearance (≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
≤ 50 ml/min	229	66 (28,8)	228	90 (39,5)	0,73 [0,56; 0,95] p = 0,02	0,62 [0,42; 0,92] p = 0,02	-10,65 [-19,29; -2,01] p = 0,02
> 50 ml/min bis < 80 ml/min	878	227 (25,9)	899	288 (32,0)	0,81 [0,70; 0,94] p = 0,004	0,74 [0,60; 0,91] p = 0,004	-6,18 [-10,39; -1,98] p = 0,004
≥ 80 ml/min	2.799	658 (23,5)	2.771	706 (25,5)	0,92 [0,84; 1,01] p = 0,09	0,90 [0,80; 1,02] p = 0,09	-1,97 [-4,23; 0,29] p = 0,09
Interaktionstest					p = 0,11	p = 0,08	p = 0,05 (0,0525)

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 Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Jegliche 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**
Jegliche Blutung							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	182 (24,8)	719	237 (33,0)	0,75 [0,64; 0,89] p = 0,001	0,67 [0,53; 0,84] p = 0,001	-8,13 [-12,78; -3,49] p = 0,001
nein	3.385	811 (24,0)	3.403	899 (26,4)	0,91 [0,84; 0,99] p = 0,02	0,88 [0,79; 0,98] p = 0,02	-2,46 [-4,52 ; -0,40] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,05 (0,0459)	p = 0,04	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.

4.3.1.3.2.2.16 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) 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							
HOKUSAI-VTE							
LE ± TVT	1.650	1.304 (79,0)	1.669	1.326 (79,5)	0,99 [0,96; 1,03] p = 0,77	0,97 [0,82; 1,15] p = 0,77	-0,42 [-3,18; 2,34] p = 0,77
nur TVT	2.468	1.647 (66,7)	2.453	1.715 (69,9)	0,95 [0,92; 0,99] p = 0,02	0,86 [0,77; 0,97] p = 0,02	-3,18 [-5,78; -0,58] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,12	p = 0,25	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; TVT = tiefe Venenthrombose
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.2.17 Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ - a posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Region (Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz, Rest) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ 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 von UE							
HOKUSAI-VTE							
Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz	1.815	67 (3,7)	1.800	75 (4,2)	0,89 [0,64; 1,22] p = 0,46	0,88 [0,63; 1,23] p = 0,46	-0,48 [-1,74; 0,79] p = 0,46
Rest	2.303	128 (5,6)	2.322	110 (4,7)	1,17 [0,92; 1,50] p = 0,21	1,18 [0,91; 1,54] p = 0,21	0,82 [-0,45; 2,09] p = 0,21
Interaktionstest					p = 0,18	p = 0,18	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 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Diagnose bei Vorstellung (LE ± TVT, nur TVT) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ 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 von UE							
HOKUSAI-VTE							
LE ± TVT	1.650	72 (4,4)	1.669	83 (5,0)	0,88 [0,65; 1,19] p = 0,41	0,87 [0,63; 1,21] p = 0,41	-0,61 [-2,04; 0,83] p = 0,41
nur TVT	2.468	123 (5,0)	2.453	102 (4,2)	1,20 [0,93; 1,55] p = 0,17	1,21 [0,92; 1,58] p = 0,17	0,83 [-0,34; 1,99] p = 0,17
Interaktionstest					p = 0,13	p = 0,13	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
ARR = Absolute Risikoreduktion; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; TVT = tiefe Venenthrombose
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Körpergewicht (≤ 60 kg, > 60 kg) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ 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 von UE							
HOKUSAI-VTE							
≤ 60 kg	524	46 (8,8)	519	33 (6,4)	1,38 [0,90; 2,12] p = 0,14	1,42 [0,89; 2,26] p = 0,14	2,42 [-0,79; 5,63] p = 0,14
> 60 kg	3.594	149 (4,2)	3.603	152 (4,2)	0,98 [0,79; 1,23] p = 0,88	0,98 [0,78; 1,24] p = 0,88	-0,07 [-1,00; 0,85] p = 0,88
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,16	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 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ 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 von UE							
HOKUSAI-VTE							
ja	733	64 (8,7)	719	49 (6,8)	1,28 [0,90; 1,83] p = 0,17	1,31 [0,89; 1,93] p = 0,17	1,92 [-0,84; 4,67] p = 0,17
nein	3.385	131 (3,9)	3.403	136 (4,0)	0,97 [0,77; 1,23] p = 0,79	0,97 [0,76; 1,24] p = 0,79	-0,13 [-1,05; 0,80] p = 0,79
Interaktionstest					p = 0,20 (0,1985)	p = 0,20 (0,1952)	p = 0,17

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.

4.3.1.3.2.3 Im Studienbericht dargestellte a priori definierte Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.3.1 Interaktionstests

Tabelle 4-221: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***Overall-Study*-Periode**	***On-Treatment*-Periode**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	***Per Protocol***
A priori definierte Subgruppe			
Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)	**0,1772[a]**	**0,1770[a]**	0,2173
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,2422	**0,1355[a]**	**0,0783[a]**
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,0586[a]	--[c]	0,2259
Geschlecht (Männer, Frauen)	0,5810	0,9986	0,5474
Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)	0,8274	0,5573	0,8549
Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	0,4217	0,8177	0,4749
Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,8714	0,2935	0,8272
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)	**0,1581[a]**	--[c]	0,2461
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)	--[c]	--[c]	--[c]
Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)	0,9818	--[c]	--[c]
Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/ Urein-wohner Alaska, Ureinwohner Hawaii/ Pazifischer Insulaner, Andere)	0,8264	0,7228	0,4831
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)	**0,0734[a]**	0,7614	0,2546
Aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)	--[c]	--[c]	--[c]

Analyse Periode	***Overall-Study*-Periode**	***On-Treatment*-Periode**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	***Per Protocol***
A priori definierte Subgruppe			
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	0,9136	0,6961	0,8822
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)	0,4678	0,6757	0,8825
Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8-9 Tage, ≥ 10 Tage)	0,4984	0,6466	0,5938
Initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])	n. b.	n. b.	n. b.
Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)	**0,0686**[a]	**0,0976**[a]	**0,0774**[a]
Initialer Typ der verabreichten Heparin-behandlung (Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)	n. b.	n. b.	n. b.
Begleitmedikation: Aspirin (naiv, vorbehandelt)	0,9779	n. b.	0,4531
Begleitmedikation: Thrombozyten-aggregationshemmer (ohne Aspirin) (ja, nein)	--[c]	n. b.	--[c]
Fragile Patienten mit Alter ≥ 75 Jahre, Körpergewicht ≤ 50 kg oder einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min (ja, nein)	**0,0408**[b]	n. b.	**0,1043**[a]
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 40 kg, > 40 kg)	--[c]	n. b.	--[c]
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 50 kg, > 50 kg)	--[c]	n. b.	--[c]
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,8227	n. b.	0,8078
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 100 kg, > 100 kg)	0,6335	n. b.	0,4989
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, ≥ 30 ml/min bis ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis ≤ 80 ml/min, > 80 ml/min)	--[c]	n. b.	--[c]
Anatomisches Ausmass des LE Index (limitiert, intermediär, extensiv)	n. b.	n. b.	n. b.

Analyse Periode	***Overall-Study*-Periode**	***On-Treatment*-Periode**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	**mITT**	***Per Protocol***	***Per Protocol***
A priori definierte Subgruppe			
Schweregrad der Lungenembolie gemessen/ evaluiert anhand des Biomarkers NT-ProBNP bei Studienbeginn (< 500 pg/ml, ≥ 500 pg/ml)	n. b.	n. b.	n. b.
Schweregrad der Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn (ja, nein)	n. b.	n. b.	n. b.
Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, > 5 Tage)	0,4984	n. b.	0,5938

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 beiden Behandlungsgruppen < 5 ist
n. b. = nicht berechnet
Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.2.5.1 – 14.2.5.3, 14.2.5.7, 14.2.5.8 des Abschlussberichtes entnommen

Tabelle 4-222: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE für die a priori definierten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ (*Time-to-Event*-Analyse)

Analyse Periode	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	**mITT**
A priori definierte Subgruppe	
Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)	0,6350
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,7477
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,6623
Geschlecht (Männer, Frauen)	0,7479
Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)	0,8462
Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	0,9532
Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,4322
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)	**0,1265**[a]
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)	--[c]
Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)	0,6080
Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/ Urein-wohner Alaska, Ureinwohner Hawaii/ Pazifischer Insulaner, Andere)	**0,1149**[a]
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)	0,3954
Aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)	0,9660
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	0,9574

Analyse Periode	***Overall-Study*-Periode**
Analyse Population	**mITT**
A priori definierte Subgruppe	
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)	**0,1435[a]**
Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8-9 Tage, ≥ 10 Tage)	0,3442
Initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])	n. b.
Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)	**0,0369[b]**
Initialer Typ der verabreichten Heparin-behandlung Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)	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 beiden Behandlungsgruppen < 5 ist n. b. = nicht berechnet Die p-Werte für die Interaktionstests wurden der Tabelle 14.2.5.4 des Abschlussberichtes entnommen	

Tabelle 4-223: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE 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**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT, nur TVT)	0,3463	0,2754
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	0,3781	0,3417
Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)	0,9305	0,8484
Geschlecht (Männer, Frauen)	**0,0041**[b]	**0,0175**[b]
Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Faktoren, alle anderen)	0,5176	0,3642
Dosisadjustierung bei Randomisierung (ja, nein)	**0,0695**[a]	**0,0603**[a]
Körpergewicht (IXRS) (≤ 60 kg, > 60 kg)	**0,1111**[a]	**0,0746**[a]
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (IXRS) (30–50 ml/min, > 50 ml/min)	0,5926	0,4379
Begleitmedikation: Verapamil/Chinidin bei Randomisierung (IXRS) (ja, nein)	--[c]	--[c]
Region (Westeuropa, Zentraleuropa, Südeuropa, Osteuropa, Skandinavien, China/Japan, anderes Asien, Australien-Neuseeland, Südafrika und Südamerika, USA und Kanada)	0,4667	0,3254
Rasse (Kaukasier, Schwarze oder Afroamerikaner, Asiate, Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaska, Ureinwohner Hawaii/ Pazifischer Insulaner, Andere)	**0,0266**[b]	**0,0333**[b]
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein)	**0,1533**[a]	**0,1553**[a]
Aktive Krebserkrankung bei Randomisierung (ja, nein)	0,6544	0,4435
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	**0,0175**[b]	**0,0194**[b]
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (%) für Warfarin (< 25 % Perzentil [55,82 %], ≥25 % Perzentil bis < 50 % Perzentil [64,03 %], ≥ 50 % Perzentil bis < 75 % Perzentil [70,41 %], ≥ 75 % Perzentil)	**0,0231**[b]	**0,0275**[b]

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, 6 Tage, 7 Tage, 8–9 Tage, ≥ 10 Tage)	0,6078	0,7746
Initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder Randomisierung (< Median [7 Tage], ≥ Median [7 Tage])	n. b.	n. b.
Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung (ja, nein)	0,6571	0,5577
Initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung Enoxaparin, unfraktioniertes Heparin)	n. b.	n. b.
Begleitmedikation: Aspirin (naiv, vorbehandelt)	0,4628	0,5771
Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer (ohne Aspirin) (ja, nein)	0,8492	0,9810
Fragile Patienten mit Alter ≥ 75 Jahre, Körpergewicht ≤ 50 kg oder einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min (ja, nein)	0,8759	n. b.
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 40 kg, > 40 kg)	--[c]	n. b.
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 50 kg, > 50 kg)	0,6019	n. b.
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 60 kg, > 60 kg)	0,2245	n. b.
Körpergewicht bei Randomisierung (≤ 100 kg, > 100 kg)	**0,1470**[a]	n. b.
Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn (< 30 ml/min, ≥ 30 ml/min bis ≤ 50 ml/min, > 50 ml/min bis ≤ 80 ml/min, > 80 ml/min)	--[c]	n. b.
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (1,8 ≤ INR ≤ 3,2) (%) für Warfarin (≥ 60 %, < 60 %)	**0,0250**[b]	n. b.
Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich (1,8 ≤ INR ≤ 3,2) (%) für Warfarin (≥ 78,33 % (Median), < 78,33 %)	**0,0108**[b]	n. b.

Analyse Periode	***On-Treatment*-Periode**	***Treatment* + 30 Tage-Periode**
Analyse Population	***Safety*-Population**	***Safety*-Population**
A priori definierte Subgruppe		
Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung (0–5 Tage, > 5 Tage)	0,6078	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 beiden Behandlungsgruppen < 5 ist.
n. b. = nicht berechnet
Die p-Werte für die Interaktionstests wurden den Tabellen 14.3.1.5 - 14.3.1.6, 14.3.1.133 des Abschlussberichtes entnommen.

4.3.1.3.2.3.2 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.3.2.1 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf mITT-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Figure 11.4: Forest Plot of Primary Endpoint (Recurrent VTE) by Subgroup, mITT Analysis Set – Overall Study Period

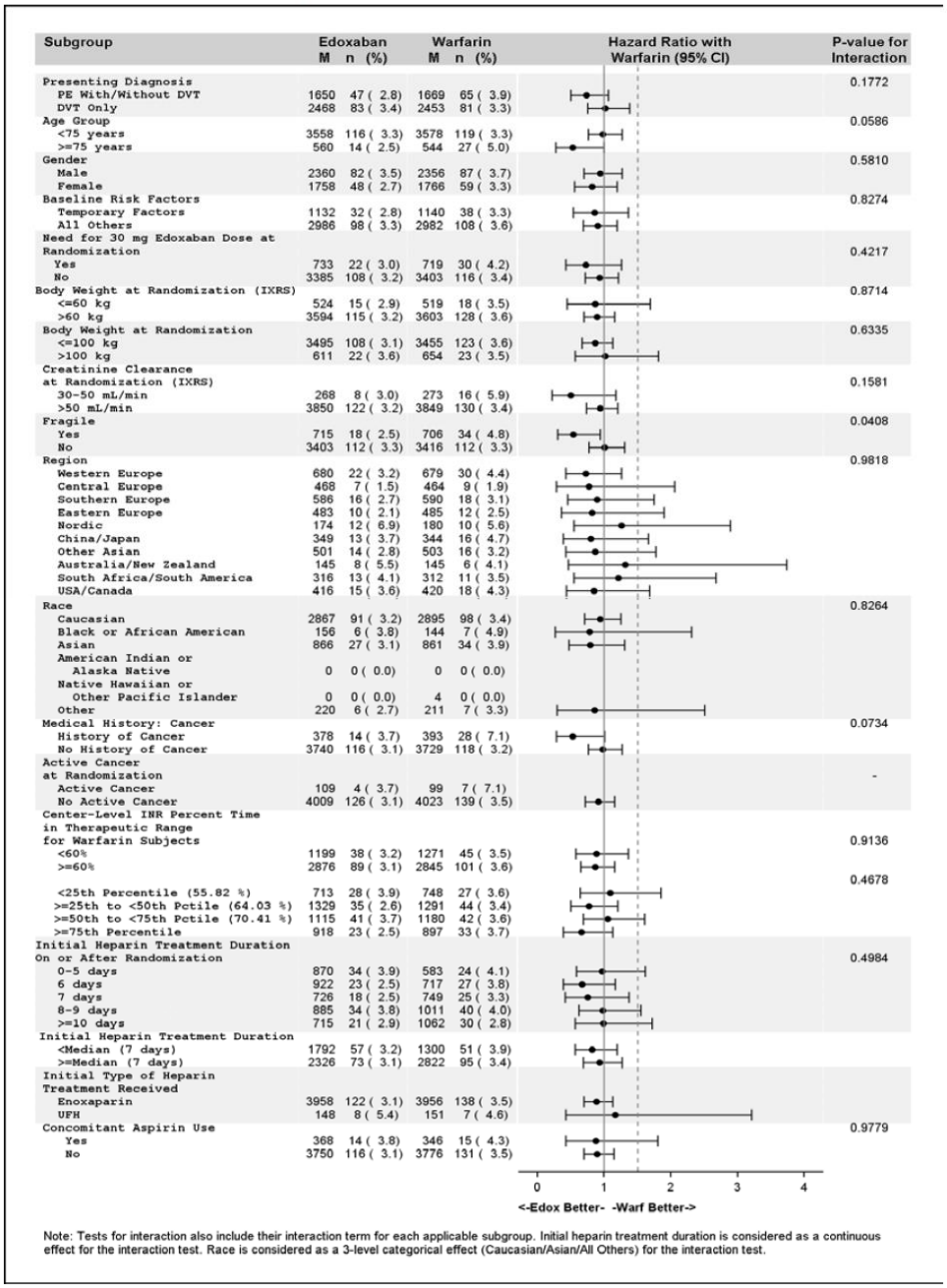


Abbildung 26: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.1772	
PE With/Without DVT	M	1650	1669
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	47 (2.8)	65 (3.9)
	HR (95% CI)	0.73 (0.502, 1.062)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	10 (0.6)	16 (1.0)
Fatal PE	n (%)	2 (0.1)	3 (0.2)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	8 (0.5)	13 (0.8)
Non-Fatal PE	n (%)	25 (1.5)	29 (1.7)
With DVT	n (%)	2 (0.1)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	23 (1.4)	28 (1.7)
DVT Only	n (%)	12 (0.7)	20 (1.2)

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis			
DVT Only	M	2468	2453
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	83 (3.4)	81 (3.3)
	HR (95% CI)	1.02 (0.750, 1.384)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	14 (0.6)	8 (0.3)
Fatal PE	n (%)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	12 (0.5)	8 (0.3)
Non-Fatal PE	n (%)	24 (1.0)	30 (1.2)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	24 (1.0)	29 (1.2)
DVT Only	n (%)	45 (1.8)	43 (1.8)

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 27: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Age Group	p-value for interaction	0.2422	
<65 years	M	2784	2752
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	84 (3.0)	83 (3.0)
	HR (95% CI)	1.00 (0.739, 1.357)	
>=65 years	M	1334	1370
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	46 (3.4)	63 (4.6)
	HR (95% CI)	0.75 (0.513, 1.099)	
Age Group	p-value for interaction	0.0586	
<75 years	M	3558	3578
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	116 (3.3)	119 (3.3)
	HR (95% CI)	0.98 (0.760, 1.267)	
>=75 years	M	560	544
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (2.5)	27 (5.0)
	HR (95% CI)	0.52 (0.274, 0.996)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 28: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Gender	p-value for interaction	0.5810	
Male	M	2360	2356
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	82 (3.5)	87 (3.7)
	HR (95% CI)	0.94 (0.694, 1.268)	
Female	M	1758	1766
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	48 (2.7)	59 (3.3)
	HR (95% CI)	0.82 (0.558, 1.195)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.8274	
Temporary Factors	M	1132	1140
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	32 (2.8)	38 (3.3)
	HR (95% CI)	0.85 (0.532, 1.363)	
All Others	M	2986	2982
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	98 (3.3)	108 (3.6)
	HR (95% CI)	0.90 (0.688, 1.188)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 29: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.4217	
Yes	M	733	719
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	22 (3.0)	30 (4.2)
	HR (95% CI)	0.73 (0.420, 1.262)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	13	14
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	6	12
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	1	0
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight and CrCL	n	2	4
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3385	3403
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	108 (3.2)	116 (3.4)
	HR (95% CI)	0.93 (0.718, 1.213)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 30: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.8714	
<=60 kg	M	524	519
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (2.9)	18 (3.5)
	HR (95% CI)	0.86 (0.437, 1.690)	
>60 kg	M	3594	3603
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	115 (3.2)	128 (3.6)
	HR (95% CI)	0.90 (0.697, 1.153)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.1581	
30-50 mL/min	M	268	273
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (3.0)	16 (5.9)
	HR (95% CI)	0.50 (0.212, 1.177)	
>50 mL/min	M	3850	3849
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	122 (3.2)	130 (3.4)
	HR (95% CI)	0.94 (0.734, 1.202)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 31: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	25
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4092	4097
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	129 (3.2)	146 (3.6)
	HR (95% CI)	0.88 (0.697, 1.120)	
Region	p-value for interaction	0.9818	
Western Europe	M	680	679
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	22 (3.2)	30 (4.4)
	HR (95% CI)	0.73 (0.419, 1.260)	
Central Europe	M	468	464
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.5)	9 (1.9)
	HR (95% CI)	0.77 (0.286, 2.060)	
Region			
Southern Europe	M	586	590
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	16 (2.7)	18 (3.1)
	HR (95% CI)	0.89 (0.455, 1.751)	
Eastern Europe	M	483	485
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	10 (2.1)	12 (2.5)
	HR (95% CI)	0.82 (0.355, 1.895)	
Nordic	M	174	180
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	12 (6.9)	10 (5.6)
	HR (95% CI)	1.26 (0.547, 2.892)	
China/Japan	M	349	344
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	13 (3.7)	16 (4.7)
	HR (95% CI)	0.80 (0.386, 1.665)	
Region			
Other Asian	M	501	503
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (2.8)	16 (3.2)
	HR (95% CI)	0.86 (0.420, 1.774)	
Australia/New Zealand	M	145	145
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (5.5)	6 (4.1)
	HR (95% CI)	1.31 (0.461, 3.734)	
South Africa/South America	M	316	312
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	13 (4.1)	11 (3.5)
	HR (95% CI)	1.21 (0.544, 2.677)	
USA/Canada	M	416	420
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (3.6)	18 (4.3)
	HR (95% CI)	0.85 (0.428, 1.684)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 32: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race	p-value for interaction	0.8264	
Caucasian	M	2867	2895
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	91 (3.2)	98 (3.4)
	HR (95% CI)	0.94 (0.705, 1.247)	
Black or African American	M	156	144
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (3.8)	7 (4.9)
	HR (95% CI)	0.78 (0.265, 2.308)	
Asian	M	866	861
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	27 (3.1)	34 (3.9)
	HR (95% CI)	0.79 (0.474, 1.301)	

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race			
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	220	211
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (2.7)	7 (3.3)
	HR (95% CI)	0.85 (0.289, 2.510)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 33: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.0734	
History of Cancer	M	378	393
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (3.7)	28 (7.1)
	HR (95% CI)	0.53 (0.278, 1.002)	
No History of Cancer	M	3740	3729
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	116 (3.1)	118 (3.2)
	HR (95% CI)	0.98 (0.758, 1.265)	
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	-	
Active Cancer	M	109	99
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	4 (3.7)	7 (7.1)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No Active Cancer	M	4009	4023
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	126 (3.1)	139 (3.5)
	HR (95% CI)	0.91 (0.713, 1.155)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 34: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.9136	
<60%	M	1199	1271
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	38 (3.2)	45 (3.5)
	HR (95% CI)	0.89 (0.574, 1.364)	
>=60%	M	2876	2845
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	89 (3.1)	101 (3.6)
	HR (95% CI)	0.87 (0.653, 1.153)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 35: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich[< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.4678	
<25th Percentile (55.82 %)	M	713	748
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	28 (3.9)	27 (3.6)
	HR (95% CI)	1.09 (0.641, 1.848)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1329	1291
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	35 (2.6)	44 (3.4)
	HR (95% CI)	0.77 (0.496, 1.205)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1115	1180
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	41 (3.7)	42 (3.6)
	HR (95% CI)	1.05 (0.681, 1.610)	
>=75th Percentile	M	918	897
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	23 (2.5)	33 (3.7)
	HR (95% CI)	0.66 (0.384, 1.129)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 36: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.4984	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	34 (3.9)	24 (4.1)
	HR (95% CI)	0.97 (0.580, 1.614)	
6 days	M	922	717
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	23 (2.5)	27 (3.8)
	HR (95% CI)	0.67 (0.385, 1.160)	
7 days	M	726	749
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (2.5)	25 (3.3)
	HR (95% CI)	0.75 (0.411, 1.375)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
8-9 days	M	885	1011
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	34 (3.8)	40 (4.0)
	HR (95% CI)	0.98 (0.618, 1.546)	
>=10 days	M	715	1062
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	21 (2.9)	30 (2.8)
	HR (95% CI)	0.98 (0.563, 1.714)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 37: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1792	1300
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	57 (3.2)	51 (3.9)
	HR (95% CI)	0.82 (0.566, 1.193)	
>=Median (7 days)	M	2326	2822
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	73 (3.1)	95 (3.4)
	HR (95% CI)	0.93 (0.688, 1.266)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.0686	
Yes	M	3416	3435
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	102 (3.0)	127 (3.7)
	HR (95% CI)	0.80 (0.620, 1.044)	
No	M	702	684
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	28 (4.0)	19 (2.8)
	HR (95% CI)	1.44 (0.803, 2.573)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 38: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3958	3956
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	122 (3.1)	138 (3.5)
	HR (95% CI)	0.88 (0.692, 1.127)	
UFH	M	148	151
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (5.4)	7 (4.6)
	HR (95% CI)	1.17 (0.425, 3.213)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 39: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Medications Use of Aspirin	p-value for interaction	0.9779	
Yes	M	368	346
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (3.8)	15 (4.3)
	HR (95% CI)	0.87 (0.423, 1.799)	
No	M	3750	3776
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	116 (3.1)	131 (3.5)
	HR (95% CI)	0.89 (0.693, 1.143)	
Concomitant Medications Use of Single Agent Antiplatelet Therapy	p-value for interaction	-	
Yes	M	57	47
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (1.8)	2 (4.3)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4061	4075
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	129 (3.2)	144 (3.5)
	HR (95% CI)	0.90 (0.708, 1.139)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 40: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin oder Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Patients With Age >=75 years, Weight <=50 kg, or CrCL <=50 mL/min	p-value for interaction	0.0408	
Yes	M	715	706
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (2.5)	34 (4.8)
	HR (95% CI)	0.53 (0.296, 0.932)	
No	M	3403	3416
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	112 (3.3)	112 (3.3)
	HR (95% CI)	1.00 (0.773, 1.304)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	-	
<=40 kg	M	5	13
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>40 kg	M	4101	4096
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	130 (3.2)	146 (3.6)
	HR (95% CI)	0.89 (0.702, 1.125)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	-	
<=50 kg	M	114	135
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	3 (2.6)	6 (4.4)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>50 kg	M	3992	3974
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	127 (3.2)	140 (3.5)
	HR (95% CI)	0.90 (0.710, 1.147)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.8227	
<=60 kg	M	506	503
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	16 (3.2)	17 (3.4)
	HR (95% CI)	0.97 (0.493, 1.908)	
>60 kg	M	3600	3606
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	114 (3.2)	129 (3.6)
	HR (95% CI)	0.88 (0.686, 1.135)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.6335	
<=100 kg	M	3495	3455
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	108 (3.1)	123 (3.6)
	HR (95% CI)	0.87 (0.671, 1.124)	
>100 kg	M	611	654
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	22 (3.6)	23 (3.5)
	HR (95% CI)	1.01 (0.564, 1.815)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 41: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
CrCL Values at Baseline	p-value for interaction	-	
<30 mL/min	M	10	10
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>=30 mL/min and <=50 mL/min	M	219	218
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (2.7)	15 (6.9)
	HR (95% CI)	0.38 (0.147, 0.977)	
>50 mL/min and <=80 mL/min	M	885	901
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	24 (2.7)	38 (4.2)
	HR (95% CI)	0.66 (0.393, 1.091)	
>80 mL/min	M	2792	2769
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	93 (3.3)	88 (3.2)
	HR (95% CI)	1.05 (0.782, 1.401)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 42: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Anatomical Extent of the Index PE			
Limited	M	128	123
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	2 (1.6)	3 (2.4)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Intermediate	M	679	682
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (2.5)	27 (4.0)
	HR (95% CI)	0.63 (0.342, 1.152)	
Extensive	M	743	778
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	24 (3.2)	30 (3.9)
	HR (95% CI)	0.84 (0.489, 1.432)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 43: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (anatomisches Ausmaß des LE-Index) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
NT ProBNP at Baseline			
< 500 pg/mL	M	1015	1015
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	27 (2.7)	29 (2.9)
	HR (95% CI)	0.92 (0.545, 1.550)	
>= 500 pg/mL	M	447	483
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (3.1)	30 (6.2)
	HR (95% CI)	0.50 (0.262, 0.937)	
RV Dysfunction at Baseline			
Yes	M	172	179
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (2.9)	12 (6.7)
	HR (95% CI)	0.42 (0.146, 1.199)	
No	M	326	325
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (2.1)	7 (2.2)
	HR (95% CI)	0.99 (0.341, 2.852)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

(Die Auswertung der Subgruppenanalyse NT ProBNP zu Studienbeginn erfolgte auf Basis aller vom CEC adjudizierten und bestätigten Indexereignisse. Abweichend hierzu erfolgte die Subgruppenanalyse in der Hauptpublikation auf Basis aller diagnostizierten Indexereignisse, welche nicht durch das CEC bestätigt werden mussten. Daher kommt es zwischen den beiden Darstellungen zu minimalen Abweichungen in der Anzahl der Patienten in der Analyse, den Ereignisraten und den Effektschätzern sowie Konfidenzintervallen.)

Abbildung 44: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Schweregrad der Lungenembolie gemessen/evaluiert anhand des Level des Biomarkers NT-proBNP und Schweregrad der Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.7: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.4984	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	34 (3.9)	24 (4.1)
	HR (95% CI)	0.97 (0.580, 1.614)	
>5 days	M	3248	3539
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	96 (3.0)	122 (3.4)
	HR (95% CI)	0.86 (0.656, 1.120)	

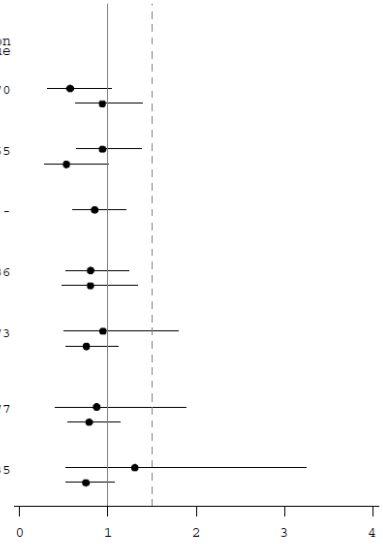
Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 45: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung [0–5 Tage, > 5 Tage]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.3.2.2 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf PP-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

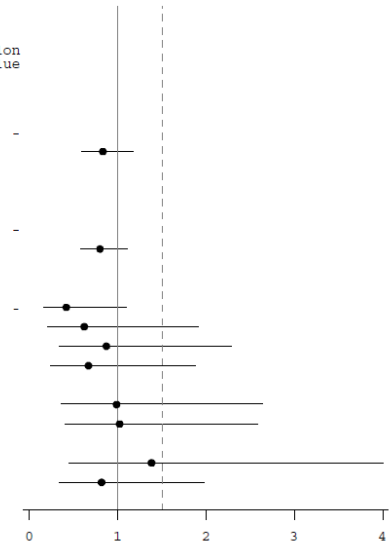
Figure 14.2.1.40 Forest Plots for Efficacy Subgroups for Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event - Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period (Page 1 of 4)

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Presenting Diagnosis					
PE With/Without DVT	1624	17 (1.0)	1660	30 (1.8)	0.1770
DVT Only	2433	47 (1.9)	2418	50 (2.1)	
Age Group					
<65 years	2747	50 (1.8)	2724	53 (1.9)	0.1355
>=65 years	1310	14 (1.1)	1354	27 (2.0)	
Age Group					
<75 years	3508	60 (1.7)	3540	71 (2.0)	-
>=75 years	**549**	**4 (0.7)**	**538**	**9 (1.7)**	
Gender					
Male	2329	38 (1.6)	2328	47 (2.0)	0.9986
Female	1728	26 (1.5)	1750	33 (1.9)	
Baseline Risk Factors					
Temporary Factors	1109	18 (1.6)	1118	19 (1.7)	0.5573
All Others	2948	46 (1.6)	2960	61 (2.1)	
Need for Dose Adjustment at Randomization					
Yes	716	12 (1.7)	714	14 (2.0)	0.8177
No	3341	52 (1.6)	3364	66 (2.0)	
Body Weight at Randomization (IXRS)					
<=60 kg	511	10 (2.0)	516	8 (1.6)	0.2935
>60 kg	3546	54 (1.5)	3562	72 (2.0)	



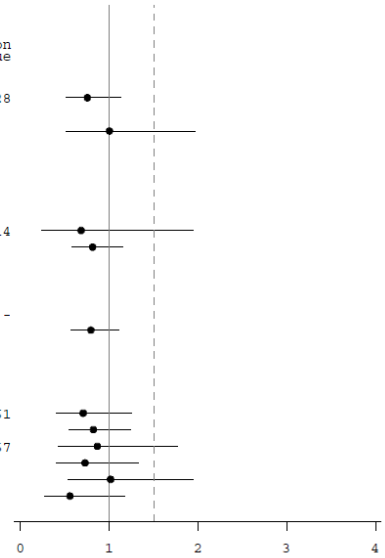
Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)					
30-50 mL/min	**262**	**3 (1.1)**	**273**	**7 (2.6)**	-
>50 mL/min	3795	61 (1.6)	3805	73 (1.9)	
Concomitant Use of Verapamil/ Quinidine at Randomization (IXRS)					
Yes	**26**	**0 (0.0)**	**23**	**0 (0.0)**	-
No	4031	64 (1.6)	4055	80 (2.0)	
Region					
Western Europe	672	6 (0.9)	671	14 (2.1)	-
Central Europe	459	5 (1.1)	463	8 (1.7)	
Southern Europe	576	8 (1.4)	580	9 (1.6)	
Eastern Europe	483	6 (1.2)	484	9 (1.9)	
Nordic	**169**	**5 (3.0)**	**177**	**3 (1.7)**	
China/Japan	345	8 (2.3)	342	8 (2.3)	
Other Asian	492	9 (1.8)	498	9 (1.8)	
Australia/New Zealand	**145**	**1 (0.7)**	**144**	**4 (2.8)**	
South Africa/South America	309	7 (2.3)	308	5 (1.6)	
USA/Canada	407	9 (2.2)	411	11 (2.7)	



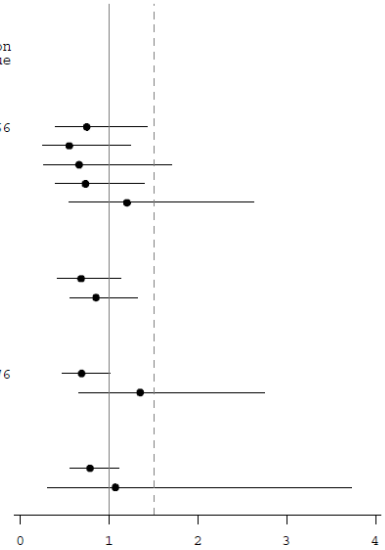
Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Race					
Caucasian	2826	42 (1.5)	2865	56 (2.0)	0.7228
Black or African American	151	3 (2.0)	140	5 (3.6)	
Asian	853	17 (2.0)	854	17 (2.0)	
American Indian or Alaska Native	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0 (0.0)	4	0 (0.0)	
Other	218	2 (0.9)	208	2 (1.0)	
Medical History: Cancer					
History of Cancer	367	6 (1.6)	388	9 (2.3)	0.7614
No History of Cancer	3690	58 (1.6)	3690	71 (1.9)	
Active Cancer at Randomization					
Active Cancer	105	3 (2.9)	97	3 (3.1)	-
No Active Cancer	3952	61 (1.5)	3981	77 (1.9)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects					
<60%	1174	20 (1.7)	1257	30 (2.4)	0.6961
>=60%	2841	42 (1.5)	2817	50 (1.8)	
<25th Percentile (55.82 %)	697	14 (2.0)	738	17 (2.3)	0.6757
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	1312	19 (1.4)	1278	25 (2.0)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	1098	18 (1.6)	1167	19 (1.6)	
>=75th Percentile	908	11 (1.2)	891	19 (2.1)	



Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
0-5 days	854	20 (2.3)	571	17 (3.0)	0.6466
6 days	912	10 (1.1)	712	14 (2.0)	
7 days	716	7 (1.0)	744	11 (1.5)	
8-9 days	876	15 (1.7)	1004	24 (2.4)	
>=10 days	699	12 (1.7)	1047	14 (1.3)	
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
<Median (7 days)	1766	30 (1.7)	1283	31 (2.4)	
>=Median (7 days)	2291	34 (1.5)	2795	49 (1.8)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization					
Yes	3369	46 (1.4)	3399	67 (2.0)	0.0976
No	688	18 (2.6)	676	13 (1.9)	
Initial Type of Heparin Treatment Received					
Enoxaparin	3898	59 (1.5)	3912	75 (1.9)	
UFH	147	5 (3.4)	151	5 (3.3)	



Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Source data: Table 14.2.5.3 (SUBG102)
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.

Abbildung 46: *Forest-Plots* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.1: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.1772	
PE With/Without DVT	M	1650	1669
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	47 (2.8)	65 (3.9)
	HR (95% CI)	0.73 (0.502, 1.062)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	10 (0.6)	16 (1.0)
Fatal PE	n (%)	2 (0.1)	3 (0.2)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	8 (0.5)	13 (0.8)
Non-Fatal PE	n (%)	25 (1.5)	29 (1.7)
With DVT	n (%)	2 (0.1)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	23 (1.4)	28 (1.7)
DVT Only	n (%)	12 (0.7)	20 (1.2)

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis			
DVT Only	M	2468	2453
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	83 (3.4)	81 (3.3)
	HR (95% CI)	1.02 (0.750, 1.384)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	14 (0.6)	8 (0.3)
Fatal PE	n (%)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	12 (0.5)	8 (0.3)
Non-Fatal PE	n (%)	24 (1.0)	30 (1.2)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	24 (1.0)	29 (1.2)
DVT Only	n (%)	45 (1.8)	43 (1.8)

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall Study Period if they occurred on or after the randomization date up to Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.1770	
PE With/Without DVT	M	1624	1660
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (1.0)	30 (1.8)
	HR (95% CI)	0.57 (0.315, 1.036)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	5 (0.3)	7 (0.4)
Fatal PE	n (%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	4 (0.2)	6 (0.4)
Non-Fatal PE	n (%)	6 (0.4)	12 (0.7)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Without DVT	n (%)	6 (0.4)	12 (0.7)
DVT Only	n (%)	6 (0.4)	11 (0.7)

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Presenting Diagnosis			
DVT Only	M	2433	2418
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	47 (1.9)	50 (2.1)
	HR (95% CI)	0.94 (0.629, 1.393)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	7 (0.3)	3 (0.1)
Fatal PE	n (%)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	6 (0.2)	3 (0.1)
Non-Fatal PE	n (%)	20 (0.8)	25 (1.0)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	20 (0.8)	24 (1.0)
DVT Only	n (%)	20 (0.8)	22 (0.9)

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 47: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Age Group	p-value for interaction	0.1355	
<65 years	M	2747	2724
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	50 (1.8)	53 (1.9)
	HR (95% CI)	0.94 (0.638, 1.381)	
>=65 years	M	1310	1354
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (1.1)	27 (2.0)
	HR (95% CI)	0.53 (0.277, 1.008)	
Age Group	p-value for interaction	-	
<75 years	M	3508	3540
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	60 (1.7)	71 (2.0)
	HR (95% CI)	0.85 (0.603, 1.198)	
>=75 years	M	549	538
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	4 (0.7)	9 (1.7)
	HR (95% CI)	- (-,-)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 48: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Gender	p-value for interaction	0.9986	
Male	M	2329	2328
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	38 (1.6)	47 (2.0)
	HR (95% CI)	0.80 (0.523, 1.231)	
Female	M	1728	1750
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	26 (1.5)	33 (1.9)
	HR (95% CI)	0.80 (0.480, 1.341)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.5573	
Temporary Factors	M	1109	1118
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (1.6)	19 (1.7)
	HR (95% CI)	0.94 (0.494, 1.799)	
All Others	M	2948	2960
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	46 (1.6)	61 (2.1)
	HR (95% CI)	0.76 (0.516, 1.109)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 49: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.8177	
Yes	M	716	714
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	12 (1.7)	14 (2.0)
	HR (95% CI)	0.87 (0.403, 1.889)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	9	7
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	2	6
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	0	0
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight and CrCL	n	1	1
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3341	3364
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	52 (1.6)	66 (2.0)
	HR (95% CI)	0.79 (0.548, 1.132)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 50: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.2935	
<=60 kg	M	511	516
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	10 (2.0)	8 (1.6)
	HR (95% CI)	1.31 (0.524, 3.249)	
>60 kg	M	3546	3562
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	54 (1.5)	72 (2.0)
	HR (95% CI)	0.75 (0.527, 1.067)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
30-50 mL/min	M	262	273
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	3 (1.1)	7 (2.6)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>50 mL/min	M	3795	3805
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	61 (1.6)	73 (1.9)
	HR (95% CI)	0.83 (0.594, 1.172)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 51: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	23
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4031	4055
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	64 (1.6)	80 (2.0)
	HR (95% CI)	0.80 (0.577, 1.113)	
Region	p-value for interaction	-	
Western Europe	M	672	671
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (0.9)	14 (2.1)
	HR (95% CI)	0.42 (0.161, 1.093)	
Central Europe	M	459	463
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (1.1)	8 (1.7)
	HR (95% CI)	0.62 (0.203, 1.908)	
Region			
Southern Europe	M	576	580
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (1.4)	9 (1.6)
	HR (95% CI)	0.87 (0.335, 2.283)	
Eastern Europe	M	483	484
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (1.2)	9 (1.9)
	HR (95% CI)	0.67 (0.239, 1.879)	
Nordic	M	169	177
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (3.0)	3 (1.7)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
China/Japan	M	345	342
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (2.3)	8 (2.3)
	HR (95% CI)	0.99 (0.370, 2.637)	
Region			
Other Asian	M	492	498
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (1.8)	9 (1.8)
	HR (95% CI)	1.02 (0.405, 2.583)	
Australia/New Zealand	M	145	144
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (0.7)	4 (2.8)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
South Africa/South America	M	309	308
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (2.3)	5 (1.6)
	HR (95% CI)	1.39 (0.446, 4.300)	
USA/Canada	M	407	411
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (2.2)	11 (2.7)
	HR (95% CI)	0.82 (0.340, 1.974)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 52: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Race	p-value for interaction	0.7228	
Caucasian	M	2826	2865
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	42 (1.5)	56 (2.0)
	HR (95% CI)	0.76 (0.506, 1.127)	
Black or African American	M	151	140
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	3 (2.0)	5 (3.6)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Asian	M	853	854
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (2.0)	17 (2.0)
	HR (95% CI)	1.01 (0.513, 1.970)	
Race			
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	218	208
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	2 (0.9)	2 (1.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 53: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.7614	
History of Cancer	M	367	388
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (1.6)	9 (2.3)
	HR (95% CI)	0.69 (0.241, 1.949)	
No History of Cancer	M	3690	3690
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	58 (1.6)	71 (1.9)
	HR (95% CI)	0.82 (0.577, 1.154)	
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	-	
Active Cancer	M	105	97
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	3 (2.9)	3 (3.1)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No Active Cancer	M	3952	3981
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	61 (1.5)	77 (1.9)
	HR (95% CI)	0.80 (0.569, 1.113)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 54: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.6961	
<60%	M	1174	1257
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	20 (1.7)	30 (2.4)
	HR (95% CI)	0.71 (0.402, 1.251)	
>=60%	M	2841	2817
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	42 (1.5)	50 (1.8)
	HR (95% CI)	0.82 (0.547, 1.240)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 55: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.6757	
<25th Percentile (55.82 %)	M	697	738
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (2.0)	17 (2.3)
	HR (95% CI)	0.87 (0.427, 1.768)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1312	1278
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	19 (1.4)	25 (2.0)
	HR (95% CI)	0.73 (0.402, 1.327)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1098	1167
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (1.6)	19 (1.6)
	HR (95% CI)	1.02 (0.533, 1.943)	
>=75th Percentile	M	908	891
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	11 (1.2)	19 (2.1)
	HR (95% CI)	0.56 (0.265, 1.181)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 56: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.6466	
0-5 days	M	854	571
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	20 (2.3)	17 (3.0)
	HR (95% CI)	0.75 (0.394, 1.426)	
6 days	M	912	712
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	10 (1.1)	14 (2.0)
	HR (95% CI)	0.55 (0.248, 1.236)	
7 days	M	716	744
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.0)	11 (1.5)
	HR (95% CI)	0.66 (0.258, 1.703)	
8-9 days	M	876	1004
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (1.7)	24 (2.4)
	HR (95% CI)	0.73 (0.386, 1.399)	
>=10 days	M	699	1047
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	12 (1.7)	14 (1.3)
	HR (95% CI)	1.20 (0.549, 2.632)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 57: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1766	1283
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	30 (1.7)	31 (2.4)
	HR (95% CI)	0.69 (0.417, 1.129)	
>=Median (7 days)	M	2291	2795
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	34 (1.5)	49 (1.8)
	HR (95% CI)	0.85 (0.551, 1.321)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.0976	
Yes	M	3369	3399
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	46 (1.4)	67 (2.0)
	HR (95% CI)	0.69 (0.474, 1.005)	
No	M	688	676
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (2.6)	13 (1.9)
	HR (95% CI)	1.35 (0.663, 2.754)	

Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 58: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.2.5.3: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3898	3912
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	59 (1.5)	75 (1.9)
	HR (95% CI)	0.79 (0.560, 1.107)	
UFH	M	147	151
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (3.4)	5 (3.3)
	HR (95% CI)	1.07 (0.308, 3.732)	

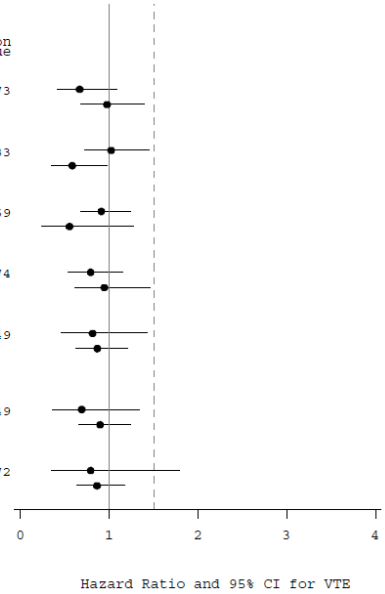
Source data: DM, BASEGRP, ADJEFF
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug up to Day 365. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: baseline risk factors (temporary factors; all others) and the need for dose reduction (yes; no).
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 59: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *On-Treatment*-Periode

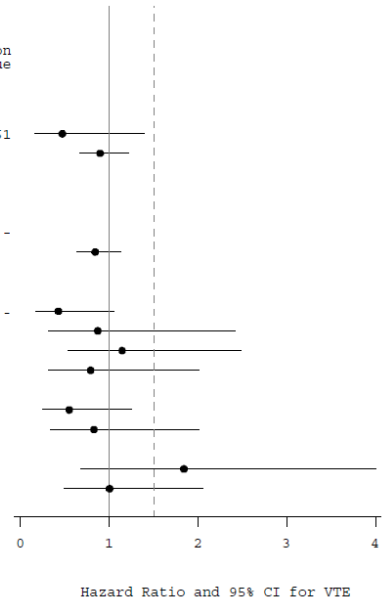
4.3.1.3.2.3.2.3 Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode – RCT

Figure 14.2.1.39 Forest Plots for Efficacy Subgroups for Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event - Per Protocol Analysis Set - Treatment + 30 Days Study Period (Page 1 of 4)

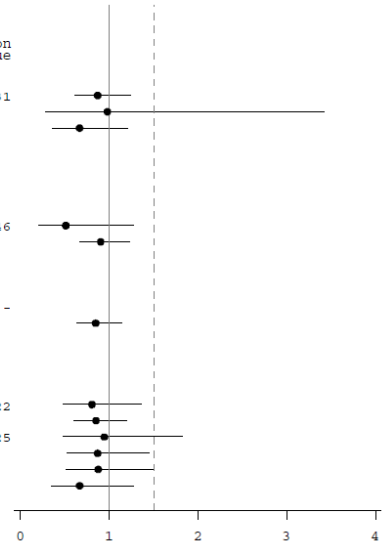
Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Presenting Diagnosis					
PE With/Without DVT	1624	28 (1.7)	1660	42 (2.5)	0.2173
DVT Only	2433	59 (2.4)	2418	60 (2.5)	
Age Group					
<65 years	2747	64 (2.3)	2724	62 (2.3)	0.0783
>=65 years	1310	23 (1.8)	1354	40 (3.0)	
Age Group					
<75 years	3508	79 (2.3)	3540	87 (2.5)	0.2259
>=75 years	549	8 (1.5)	538	15 (2.8)	
Gender					
Male	2329	48 (2.1)	2328	60 (2.6)	0.5474
Female	1728	39 (2.3)	1750	42 (2.4)	
Baseline Risk Factors					
Temporary Factors	1109	22 (2.0)	1118	27 (2.4)	0.8549
All Others	2948	65 (2.2)	2960	75 (2.5)	
Need for Dose Adjustment at Randomization					
Yes	716	15 (2.1)	714	22 (3.1)	0.4749
No	3341	72 (2.2)	3364	80 (2.4)	
Body Weight at Randomization (IXRS)					
<=60 kg	511	10 (2.0)	516	13 (2.5)	0.8272
>60 kg	3546	77 (2.2)	3562	89 (2.5)	



Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)					
30-50 mL/min	262	5 (1.9)	273	11 (4.0)	0.2461
>50 mL/min	3795	82 (2.2)	3805	91 (2.4)	
Concomitant Use of Verapamil/ Quinidine at Randomization (IXRS)					
Yes	26	1 (3.8)	23	0 (0.0)	-
No	4031	86 (2.1)	4055	102 (2.5)	
Region					
Western Europe	672	7 (1.0)	671	16 (2.4)	-
Central Europe	459	7 (1.5)	463	8 (1.7)	
Southern Europe	576	14 (2.4)	580	12 (2.1)	
Eastern Europe	483	8 (1.7)	484	10 (2.1)	
Nordic	169	6 (3.6)	177	4 (2.3)	
China/Japan	345	9 (2.6)	342	16 (4.7)	
Other Asian	492	9 (1.8)	498	11 (2.2)	
Australia/New Zealand	145	1 (0.7)	144	4 (2.8)	
South Africa/South America	309	11 (3.6)	308	6 (1.9)	
USA/Canada	407	15 (3.7)	411	15 (3.6)	

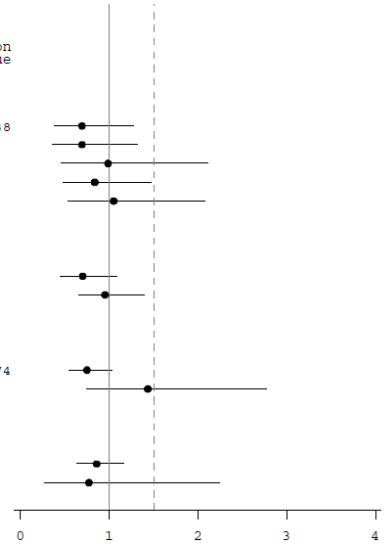


Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Race					
Caucasian	2826	58 (2.1)	2865	67 (2.3)	0.4831
Black or African American	151	5 (3.3)	140	5 (3.6)	
Asian	853	18 (2.1)	854	27 (3.2)	
American Indian or Alaska Native	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0 (0.0)	4	0 (0.0)	
Other	218	6 (2.8)	208	3 (1.4)	
Medical History: Cancer					
History of Cancer	367	7 (1.9)	388	14 (3.6)	0.2546
No History of Cancer	3690	80 (2.2)	3690	88 (2.4)	
Active Cancer at Randomization					
Active Cancer	105	4 (3.8)	97	4 (4.1)	-
No Active Cancer	3952	83 (2.1)	3981	98 (2.5)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects					
<60%	1174	25 (2.1)	1257	33 (2.6)	0.8822
>=60%	2841	60 (2.1)	2817	69 (2.4)	
<25th Percentile (55.82 %)	697	17 (2.4)	738	19 (2.6)	0.8825
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	1312	28 (2.1)	1278	31 (2.4)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	1098	24 (2.2)	1167	29 (2.5)	
>=75th Percentile	908	16 (1.8)	891	23 (2.6)	



Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
0-5 days	854	21 (2.5)	571	20 (3.5)	0.5938
6 days	912	17 (1.9)	712	19 (2.7)	
7 days	716	13 (1.8)	744	14 (1.9)	
8-9 days	876	21 (2.4)	1004	29 (2.9)	
>=10 days	699	15 (2.1)	1047	20 (1.9)	
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
<Median (7 days)	1766	38 (2.2)	1283	39 (3.0)	
>=Median (7 days)	2291	49 (2.1)	2795	63 (2.3)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization					
Yes	3369	65 (1.9)	3399	87 (2.6)	0.0774
No	688	22 (3.2)	676	15 (2.2)	
Initial Type of Heparin Treatment Received					
Enoxaparin	3898	81 (2.1)	3912	94 (2.4)	
UFH	147	6 (4.1)	151	8 (5.3)	



Hazard Ratio and 95% CI for VTE

Source data: Table 14.2.5.2 (SUBG101)
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.

Abbildung 60: *Forest-Plots* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ – PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.2173	
PE With/Without DVT	M	1624	1660
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	28 (1.7)	42 (2.5)
	HR (95% CI)	0.67 (0.416, 1.079)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	6 (0.4)	12 (0.7)
Fatal PE	n (%)	1 (<0.1)	2 (0.1)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	5 (0.3)	10 (0.6)
Non-Fatal PE	n (%)	14 (0.9)	17 (1.0)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	14 (0.9)	16 (1.0)
DVT Only	n (%)	8 (0.5)	13 (0.8)

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Presenting Diagnosis			
DVT Only	M	2433	2418
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	59 (2.4)	60 (2.5)
	HR (95% CI)	0.98 (0.683, 1.400)	
Type of Initial Recurrent VTE			
PE-Related Deaths	n (%)	9 (0.4)	3 (0.1)
Fatal PE	n (%)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	8 (0.3)	3 (0.1)
Non-Fatal PE	n (%)	21 (0.9)	26 (1.1)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	21 (0.9)	25 (1.0)
DVT Only	n (%)	29 (1.2)	31 (1.3)

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 61: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Age Group	p-value for interaction	0.0783	
<65 years	M	2747	2724
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	64 (2.3)	62 (2.3)
	HR (95% CI)	1.02 (0.722, 1.453)	
>=65 years	M	1310	1354
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	23 (1.8)	40 (3.0)
	HR (95% CI)	0.59 (0.351, 0.977)	
Age Group	p-value for interaction	0.2259	
<75 years	M	3508	3540
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	79 (2.3)	87 (2.5)
	HR (95% CI)	0.91 (0.674, 1.239)	
>=75 years	M	549	538
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (1.5)	15 (2.8)
	HR (95% CI)	0.55 (0.241, 1.277)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 62: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* +30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Gender	p-value for interaction	0.5474	
Male	M	2329	2328
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	48 (2.1)	60 (2.6)
	HR (95% CI)	0.79 (0.543, 1.160)	
Female	M	1728	1750
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	39 (2.3)	42 (2.4)
	HR (95% CI)	0.95 (0.611, 1.464)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.8549	
Temporary Factors	M	1109	1118
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	22 (2.0)	27 (2.4)
	HR (95% CI)	0.81 (0.464, 1.430)	
All Others	M	2948	2960
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	65 (2.2)	75 (2.5)
	HR (95% CI)	0.87 (0.623, 1.210)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 63: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.4749	
Yes	M	716	714
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (2.1)	22 (3.1)
	HR (95% CI)	0.69 (0.359, 1.337)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	9	11
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	4	9
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	1	0
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight and CrCL	n	1	2
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3341	3364
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	72 (2.2)	80 (2.4)
	HR (95% CI)	0.90 (0.655, 1.237)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 64: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.8272	
<=60 kg	M	511	516
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	10 (2.0)	13 (2.5)
	HR (95% CI)	0.79 (0.352, 1.788)	
>60 kg	M	3546	3562
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	77 (2.2)	89 (2.5)
	HR (95% CI)	0.86 (0.637, 1.173)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.2461	
30-50 mL/min	M	262	273
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (1.9)	11 (4.0)
	HR (95% CI)	0.47 (0.162, 1.387)	
>50 mL/min	M	3795	3805
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	82 (2.2)	91 (2.4)
	HR (95% CI)	0.90 (0.668, 1.213)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 65: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	23
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4031	4055
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	86 (2.1)	102 (2.5)
	HR (95% CI)	0.84 (0.634, 1.125)	
Region	p-value for interaction	-	
Western Europe	M	672	671
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.0)	16 (2.4)
	HR (95% CI)	0.43 (0.177, 1.048)	
Central Europe	M	459	463
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.5)	8 (1.7)
	HR (95% CI)	0.87 (0.316, 2.414)	
Region			
Southern Europe	M	576	580
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (2.4)	12 (2.1)
	HR (95% CI)	1.15 (0.529, 2.483)	
Eastern Europe	M	483	484
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	8 (1.7)	10 (2.1)
	HR (95% CI)	0.79 (0.314, 2.005)	
Nordic	M	169	177
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (3.6)	4 (2.3)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
China/Japan	M	345	342
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (2.6)	16 (4.7)
	HR (95% CI)	0.55 (0.243, 1.253)	
Region			
Other Asian	M	492	498
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (1.8)	11 (2.2)
	HR (95% CI)	0.83 (0.344, 2.007)	
Australia/New Zealand	M	145	144
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (0.7)	4 (2.8)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
South Africa/South America	M	309	308
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	11 (3.6)	6 (1.9)
	HR (95% CI)	1.84 (0.682, 4.987)	
USA/Canada	M	407	411
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (3.7)	15 (3.6)
	HR (95% CI)	1.01 (0.492, 2.056)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 66: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Race	p-value for interaction	0.4831	
Caucasian	M	2826	2865
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	58 (2.1)	67 (2.3)
	HR (95% CI)	0.87 (0.614, 1.240)	
Black or African American	M	151	140
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	5 (3.3)	5 (3.6)
	HR (95% CI)	0.98 (0.282, 3.419)	
Asian	M	853	854
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	18 (2.1)	27 (3.2)
	HR (95% CI)	0.67 (0.368, 1.213)	

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Race			
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	218	208
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (2.8)	3 (1.4)
	HR (95% CI)	- (-,-)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 67: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.2546	
History of Cancer	M	367	388
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.9)	14 (3.6)
	HR (95% CI)	0.51 (0.206, 1.279)	
No History of Cancer	M	3690	3690
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	80 (2.2)	88 (2.4)
	HR (95% CI)	0.91 (0.670, 1.228)	
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	-	
Active Cancer	M	105	97
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	4 (3.8)	4 (4.1)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No Active Cancer	M	3952	3981
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	83 (2.1)	98 (2.5)
	HR (95% CI)	0.85 (0.635, 1.139)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 68: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.8822	
<60%	M	1174	1257
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	25 (2.1)	33 (2.6)
	HR (95% CI)	0.81 (0.478, 1.362)	
>=60%	M	2841	2817
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	60 (2.1)	69 (2.4)
	HR (95% CI)	0.85 (0.604, 1.204)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 69: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.8825	
<25th Percentile (55.82 %)	M	697	738
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (2.4)	19 (2.6)
	HR (95% CI)	0.95 (0.490, 1.828)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1312	1278
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	28 (2.1)	31 (2.4)
	HR (95% CI)	0.87 (0.523, 1.453)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1098	1167
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	24 (2.2)	29 (2.5)
	HR (95% CI)	0.88 (0.512, 1.506)	
>=75th Percentile	M	908	891
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	16 (1.8)	23 (2.6)
	HR (95% CI)	0.67 (0.352, 1.272)	

Source data: DM, ADJEPF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 70: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.5938	
0-5 days	M	854	571
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	21 (2.5)	20 (3.5)
	HR (95% CI)	0.69 (0.380, 1.268)	
6 days	M	912	712
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (1.9)	19 (2.7)
	HR (95% CI)	0.69 (0.365, 1.324)	
7 days	M	716	744
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	13 (1.8)	14 (1.9)
	HR (95% CI)	0.99 (0.463, 2.110)	
8-9 days	M	876	1004
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	21 (2.4)	29 (2.9)
	HR (95% CI)	0.84 (0.478, 1.475)	
>=10 days	M	699	1047
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (2.1)	20 (1.9)
	HR (95% CI)	1.05 (0.534, 2.075)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 71: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1766	1283
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	38 (2.2)	39 (3.0)
	HR (95% CI)	0.70 (0.453, 1.092)	
>=Median (7 days)	M	2291	2795
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	49 (2.1)	63 (2.3)
	HR (95% CI)	0.96 (0.657, 1.389)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.0774	
Yes	M	3369	3399
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	65 (1.9)	87 (2.6)
	HR (95% CI)	0.75 (0.544, 1.036)	
No	M	688	676
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	22 (3.2)	15 (2.2)
	HR (95% CI)	1.44 (0.748, 2.764)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 72: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.2: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3898	3912
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	81 (2.1)	94 (2.4)
	HR (95% CI)	0.86 (0.641, 1.161)	
UFH	M	147	151
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	6 (4.1)	8 (5.3)
	HR (95% CI)	0.77 (0.267, 2.240)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 73: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Concomitant Medications Use of Aspirin	p-value for interaction	0.4531	
Yes	M	359	340
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (2.5)	7 (2.1)
	HR (95% CI)	1.16 (0.435, 3.110)	
No	M	3698	3738
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	78 (2.1)	95 (2.5)
	HR (95% CI)	0.83 (0.612, 1.113)	
Concomitant Medications Use of Single Agent Antiplatelet Therapy	p-value for interaction	-	
Yes	M	55	44
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	1 (2.3)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4002	4034
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	87 (2.2)	101 (2.5)
	HR (95% CI)	0.87 (0.650, 1.152)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 74: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer ohne Aspirin) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Patients With Age >=75 years, Weight <=50 kg, or CrCL <=50 mL/min	p-value for interaction	0.1043	
Yes	M	698	700
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	11 (1.6)	22 (3.1)
	HR (95% CI)	0.50 (0.241, 1.022)	
No	M	3359	3378
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	76 (2.3)	80 (2.4)
	HR (95% CI)	0.95 (0.696, 1.304)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	-	
<=40 kg	M	5	13
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>40 kg	M	4041	4053
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	87 (2.2)	102 (2.5)
	HR (95% CI)	0.85 (0.641, 1.135)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	-	
<=50 kg	M	111	135
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	3 (2.7)	6 (4.4)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>50 kg	M	3935	3931
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	84 (2.1)	96 (2.4)
	HR (95% CI)	0.87 (0.651, 1.169)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.8078	
<=60 kg	M	494	500
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	11 (2.2)	12 (2.4)
	HR (95% CI)	0.95 (0.421, 2.137)	
>60 kg	M	3552	3566
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	76 (2.1)	90 (2.5)
	HR (95% CI)	0.84 (0.621, 1.144)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.4989	
<=100 kg	M	3440	3422
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	68 (2.0)	83 (2.4)
	HR (95% CI)	0.81 (0.591, 1.122)	
>100 kg	M	606	644
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	19 (3.1)	19 (3.0)
	HR (95% CI)	1.05 (0.554, 1.973)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 75: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30-Tage Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
CrCL Values at Baseline	p-value for interaction	-	
<30 mL/min	M	10	10
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>=30 mL/min and <=50 mL/min	M	211	217
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	2 (0.9)	10 (4.6)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>50 mL/min and <=80 mL/min	M	870	890
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	14 (1.6)	24 (2.7)
	HR (95% CI)	0.61 (0.314, 1.175)	
>80 mL/min	M	2757	2739
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	65 (2.4)	64 (2.3)
	HR (95% CI)	1.01 (0.713, 1.421)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 76: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Anatomical Extent of the Index PE			
Limited	M	128	123
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	2 (1.6)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Intermediate	M	679	682
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	12 (1.8)	17 (2.5)
	HR (95% CI)	0.69 (0.331, 1.449)	
Extensive	M	743	778
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (2.0)	22 (2.8)
	HR (95% CI)	0.70 (0.364, 1.342)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 77: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (anatomisches Ausmaß des LE-Index) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
NT ProBNP at Baseline			
< 500 pg/mL	M	1015	1015
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	17 (1.7)	19 (1.9)
	HR (95% CI)	0.88 (0.458, 1.701)	
>= 500 pg/mL	M	447	483
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	7 (1.6)	18 (3.7)
	HR (95% CI)	0.40 (0.167, 0.969)	
RV Dysfunction at Baseline			
Yes	M	172	179
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	2 (1.2)	10 (5.6)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	326	325
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	4 (1.2)	6 (1.8)
	HR (95% CI)	- (-,-)	

Source data: DM, ADJEFF, BASECRP, POSTCRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 78: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Schweregrad der Lungenembolie gemessen/evaluiert anhand des Biomarkers NT-proBNP und Schweregrad der

Lungenembolie: Rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.2.5.8: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event
Per Protocol Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4057)	Warfarin (N=4078)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.5938	
0-5 days	M	854	571
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	21 (2.5)	20 (3.5)
	HR (95% CI)	0.69 (0.380, 1.268)	
>5 days	M	3203	3507
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	66 (2.1)	82 (2.3)
	HR (95% CI)	0.88 (0.636, 1.217)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary efficacy analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 79: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung [0–5 Tage, > 5 Tage]) für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ - PP-Population und Treatment + 30 Tage-Periode

4.3.1.3.2.3.3 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.3.3.1 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode – RCT

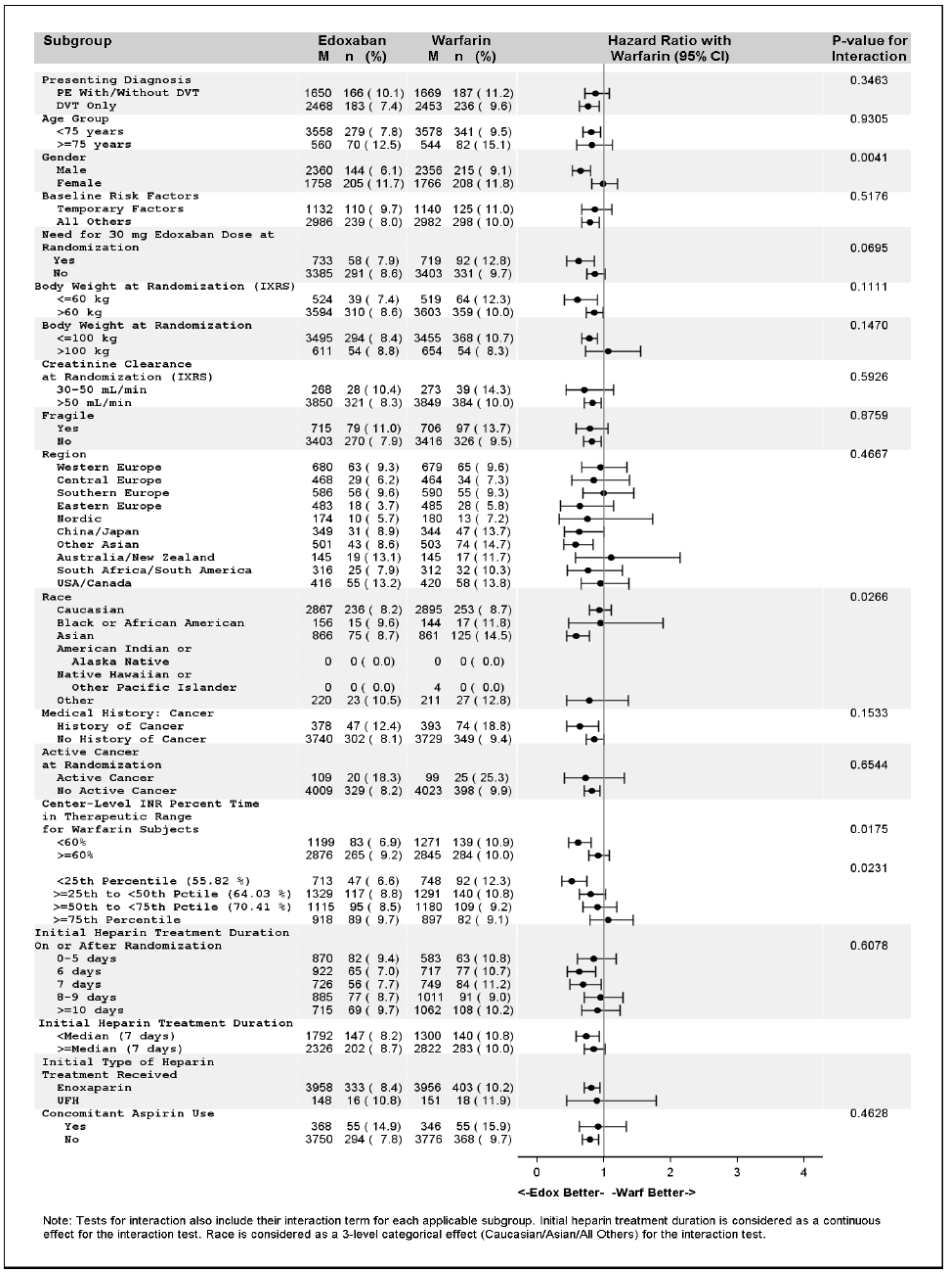


Abbildung 80: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.3463	
PE With/Without DVT	M	1650	1669
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	166 (10.1)	187 (11.2)
	HR (95% CI)	0.88 (0.711, 1.079)	
DVT Only	M	2468	2453
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	183 (7.4)	236 (9.6)
	HR (95% CI)	0.76 (0.629, 0.926)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 81: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Age Group	p-value for interaction	0.3781	
<65 years	M	2784	2752
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	209 (7.5)	238 (8.6)
	HR (95% CI)	0.86 (0.714, 1.034)	
>=65 years	M	1334	1370
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	140 (10.5)	185 (13.5)
	HR (95% CI)	0.76 (0.607, 0.942)	
Age Group	p-value for interaction	0.9305	
<75 years	M	3558	3578
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	279 (7.8)	341 (9.5)
	HR (95% CI)	0.81 (0.690, 0.946)	
>=75 years	M	560	544
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	70 (12.5)	82 (15.1)
	HR (95% CI)	0.82 (0.596, 1.128)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 82: 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 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Gender	p-value for interaction	0.0041	
Male	M	2360	2356
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	144 (6.1)	215 (9.1)
	HR (95% CI)	0.65 (0.527, 0.803)	
Female	M	1758	1766
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	205 (11.7)	208 (11.8)
	HR (95% CI)	0.99 (0.815, 1.198)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.5176	
Temporary Factors	M	1132	1140
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	110 (9.7)	125 (11.0)
	HR (95% CI)	0.87 (0.671, 1.119)	
All Others	M	2986	2982
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	239 (8.0)	298 (10.0)
	HR (95% CI)	0.79 (0.665, 0.934)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 83: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.0695	
Yes	M	733	719
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	58 (7.9)	92 (12.8)
	HR (95% CI)	0.62 (0.444, 0.855)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	29	51
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	17	25
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	1	2
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	1	1
Weight and CrCL	n	10	13
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3385	3403
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	291 (8.6)	331 (9.7)
	HR (95% CI)	0.87 (0.740, 1.014)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 84: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.1111	
<=60 kg	M	524	519
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	39 (7.4)	64 (12.3)
	HR (95% CI)	0.61 (0.407, 0.901)	
>60 kg	M	3594	3603
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	310 (8.6)	359 (10.0)
	HR (95% CI)	0.85 (0.730, 0.990)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.5926	
30-50 mL/min	M	268	273
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	28 (10.4)	39 (14.3)
	HR (95% CI)	0.70 (0.434, 1.143)	
>50 mL/min	M	3850	3849
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	321 (8.3)	384 (10.0)
	HR (95% CI)	0.82 (0.709, 0.953)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 85: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	25
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	2 (7.7)	3 (12.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4092	4097
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	347 (8.5)	420 (10.3)
	HR (95% CI)	0.81 (0.706, 0.938)	
Region	p-value for interaction	0.4667	
Western Europe	M	680	679
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	63 (9.3)	65 (9.6)
	HR (95% CI)	0.95 (0.671, 1.343)	
Central Europe	M	468	464
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	29 (6.2)	34 (7.3)
	HR (95% CI)	0.84 (0.513, 1.380)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Southern Europe	M	586	590
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	56 (9.6)	55 (9.3)
	HR (95% CI)	1.00 (0.688, 1.445)	
Eastern Europe	M	483	485
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	18 (3.7)	28 (5.8)
	HR (95% CI)	0.64 (0.353, 1.147)	
Nordic	M	174	180
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	10 (5.7)	13 (7.2)
	HR (95% CI)	0.75 (0.328, 1.731)	
China/Japan	M	349	344
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	31 (8.9)	47 (13.7)
	HR (95% CI)	0.63 (0.400, 0.993)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Other Asian	M	501	503
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	43 (8.6)	74 (14.7)
	HR (95% CI)	0.58 (0.395, 0.837)	
Australia/New Zealand	M	145	145
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	19 (13.1)	17 (11.7)
	HR (95% CI)	1.11 (0.578, 2.141)	
South Africa/South America	M	316	312
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	25 (7.9)	32 (10.3)
	HR (95% CI)	0.76 (0.448, 1.277)	
USA/Canada	M	416	420
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	55 (13.2)	58 (13.8)
	HR (95% CI)	0.95 (0.658, 1.373)	

Source data: DM, ADJEAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 86: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race	p-value for interaction	0.0266	
Caucasian	M	2867	2895
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	236 (8.2)	253 (8.7)
	HR (95% CI)	0.93 (0.776, 1.105)	
Black or African American	M	156	144
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (9.6)	17 (11.8)
	HR (95% CI)	0.94 (0.472, 1.891)	
Asian	M	866	861
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	75 (8.7)	125 (14.5)
	HR (95% CI)	0.58 (0.439, 0.779)	
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race			
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	220	211
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	23 (10.5)	27 (12.8)
	HR (95% CI)	0.78 (0.444, 1.357)	
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.1533	
History of Cancer	M	378	393
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	47 (12.4)	74 (18.8)
	HR (95% CI)	0.64 (0.445, 0.922)	
No History of Cancer	M	3740	3729
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	302 (8.1)	349 (9.4)
	HR (95% CI)	0.85 (0.729, 0.992)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 87: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Rasse und medizinische Vorgeschichte) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	0.6544	
Active Cancer	M	109	99
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (18.3)	25 (25.3)
	HR (95% CI)	0.72 (0.402, 1.303)	
No Active Cancer	M	4009	4023
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	329 (8.2)	398 (9.9)
	HR (95% CI)	0.82 (0.705, 0.944)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0175	
<60%	M	1199	1271
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	83 (6.9)	139 (10.9)
	HR (95% CI)	0.61 (0.468, 0.805)	
>=60%	M	2876	2845
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	265 (9.2)	284 (10.0)
	HR (95% CI)	0.91 (0.770, 1.077)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 88: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0231	
<25th Percentile (55.82 %)	M	713	748
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	47 (6.6)	92 (12.3)
	HR (95% CI)	0.52 (0.366, 0.738)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1329	1291
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	117 (8.8)	140 (10.8)
	HR (95% CI)	0.80 (0.627, 1.024)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1115	1180
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	95 (8.5)	109 (9.2)
	HR (95% CI)	0.90 (0.686, 1.189)	
>=75th Percentile	M	918	897
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	89 (9.7)	82 (9.1)
	HR (95% CI)	1.06 (0.786, 1.439)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 89: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.6078	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	82 (9.4)	63 (10.8)
	HR (95% CI)	0.84 (0.603, 1.182)	
6 days	M	922	717
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	65 (7.0)	77 (10.7)
	HR (95% CI)	0.63 (0.454, 0.873)	
7 days	M	726	749
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	56 (7.7)	84 (11.2)
	HR (95% CI)	0.68 (0.487, 0.959)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
8-9 days	M	885	1011
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	77 (8.7)	91 (9.0)
	HR (95% CI)	0.95 (0.703, 1.289)	
>=10 days	M	715	1062
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	69 (9.7)	108 (10.2)
	HR (95% CI)	0.91 (0.664, 1.237)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 90: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1792	1300
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	147 (8.2)	140 (10.8)
	HR (95% CI)	0.74 (0.583, 0.928)	
>=Median (7 days)	M	2326	2822
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	202 (8.7)	283 (10.0)
	HR (95% CI)	0.85 (0.708, 1.018)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR - Hazard Ratio, CI - Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 91: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.6571	
Yes	M	3416	3435
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	302 (8.8)	362 (10.5)
	HR (95% CI)	0.83 (0.709, 0.961)	
No	M	702	684
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	47 (6.7)	60 (8.8)
	HR (95% CI)	0.75 (0.509, 1.097)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR - Hazard Ratio, CI - Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 92: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3958	3956
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	333 (8.4)	403 (10.2)
	HR (95% CI)	0.81 (0.702, 0.939)	
UFH	M	148	151
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	16 (10.8)	18 (11.9)
	HR (95% CI)	0.89 (0.444, 1.785)	

Source data: DM, ADJEAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 93: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.5: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Aspirin Use	p-value for interaction	0.4628	
Yes	M	368	346
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	55 (14.9)	55 (15.9)
	HR (95% CI)	0.91 (0.629, 1.330)	
No	M	3750	3776
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	294 (7.8)	368 (9.7)
	HR (95% CI)	0.79 (0.679, 0.923)	
Concomitant Antiplatelet Use (Excluding Aspirin)	p-value for interaction	0.8492	
Yes	M	57	47
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	10 (17.5)	9 (19.1)
	HR (95% CI)	0.86 (0.351, 2.087)	
No	M	4061	4075
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	339 (8.3)	414 (10.2)
	HR (95% CI)	0.81 (0.701, 0.933)	

Source data: DM, ADJEAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 94: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.133: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Patients With Age >=75 years, Weight <=50 kg, or CrCL <=50 mL/min	p-value for interaction	0.8759	
Yes	M	715	706
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	79 (11.0)	97 (13.7)
	HR (95% CI)	0.79 (0.589, 1.068)	
No	M	3403	3416
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	270 (7.9)	326 (9.5)
	HR (95% CI)	0.82 (0.695, 0.959)	

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.

Abbildung 95: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (fragile Patienten) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.133: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	-	
<=40 kg	M	5	13
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>40 kg	M	4101	4096
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	348 (8.5)	422 (10.3)
	HR (95% CI)	0.81 (0.704, 0.935)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.6019	
<=50 kg	M	114	135
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	7 (6.1)	13 (9.6)
	HR (95% CI)	0.61 (0.233, 1.618)	
>50 kg	M	3992	3974
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	341 (8.5)	409 (10.3)
	HR (95% CI)	0.82 (0.707, 0.943)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.2245	
<=60 kg	M	506	503
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	41 (8.1)	63 (12.5)
	HR (95% CI)	0.65 (0.438, 0.960)	
>60 kg	M	3600	3606
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	307 (8.5)	359 (10.0)
	HR (95% CI)	0.84 (0.722, 0.979)	
Body Weight at Randomization	p-value for interaction	0.1470	
<=100 kg	M	3495	3455
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	294 (8.4)	368 (10.7)
	HR (95% CI)	0.78 (0.667, 0.906)	
>100 kg	M	611	654
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	54 (8.8)	54 (8.3)
	HR (95% CI)	1.06 (0.727, 1.549)	

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.

Abbildung 96: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.133: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
CrCL Values at Baseline	p-value for interaction	-	
<30 mL/min	M	10	10
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	1 (10.0)	1 (10.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
>=30 mL/min and <=50 mL/min	M	219	218
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	22 (10.0)	34 (15.6)
	HR (95% CI)	0.61 (0.357, 1.045)	
>50 mL/min and <=80 mL/min	M	885	901
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	89 (10.1)	108 (12.0)
	HR (95% CI)	0.83 (0.627, 1.099)	
>80 mL/min	M	2792	2769
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	221 (7.9)	255 (9.2)
	HR (95% CI)	0.85 (0.708, 1.015)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.

Abbildung 97: 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 14.3.1.133: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range (1.8<=INR<=3.2) for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0250	
<60%	M	162	148
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	8 (4.9)	21 (14.2)
	HR (95% CI)	0.32 (0.141, 0.725)	
>=60%	M	3913	3968
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	340 (8.7)	402 (10.1)
	HR (95% CI)	0.84 (0.731, 0.975)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range (1.8<=INR<=3.2) for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0108	
<Median (78.33 %)	M	2057	2063
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	165 (8.0)	239 (11.6)
	HR (95% CI)	0.68 (0.561, 0.834)	
>=Median (78.33 %)	M	2018	2053
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	183 (9.1)	184 (9.0)
	HR (95% CI)	0.99 (0.809, 1.218)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.

Abbildung 98: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [< 60 %, ≥ 60 %] und Zentrums-spezifische

INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.133: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.6078	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	82 (9.4)	63 (10.8)
	HR (95% CI)	0.84 (0.603, 1.182)	
>5 days	M	3248	3539
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	267 (8.2)	360 (10.2)
	HR (95% CI)	0.79 (0.676, 0.928)	

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.

Abbildung 99: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Presenting Diagnosis					
PE With/Without DVT	M	308	1342	308	1361
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	28 (9.1)	138 (10.3)	38 (12.3)	149 (10.9)
DVT Only	M	425	2043	411	2042
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	30 (7.1)	153 (7.5)	54 (13.1)	182 (8.9)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 100: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Age Group					
<65 years	M	372	2412	363	2389
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	21 (5.6)	188 (7.8)	42 (11.6)	196 (8.2)
>=65 years	M	361	973	356	1014
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	37 (10.2)	103 (10.6)	50 (14.0)	135 (13.3)
Age Group					
<75 years	M	525	3033	503	3075
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	35 (6.7)	244 (8.0)	60 (11.9)	281 (9.1)
>=75 years	M	208	352	216	328
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	23 (11.1)	47 (13.4)	32 (14.8)	50 (15.2)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 101: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
ender					
Male	M	245	2115	241	2115
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (6.1)	129 (6.1)	31 (12.9)	184 (8.7)
Female	M	488	1270	478	1288
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	43 (8.8)	162 (12.8)	61 (12.8)	147 (11.4)
laseline Risk Factors					
Temporary Factors	M	206	926	206	934
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (7.3)	95 (10.3)	20 (9.7)	105 (11.2)
All Others	M	527	2459	513	2469
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	43 (8.2)	196 (8.0)	72 (14.0)	226 (9.2)

ource data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
lote: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
lote: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
lote: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
lote: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
lote: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
lote: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung“ - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Body Weight at Randomization (IXRS)					
<=60 kg	M	524	0	519	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	39 (7.4)	0 (0.0)	64 (12.3)	0 (0.0)
>60 kg	M	209	3385	200	3403
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	19 (9.1)	291 (8.6)	28 (14.0)	331 (9.7)
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)					
30-50 mL/min	M	268	0	273	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	28 (10.4)	0 (0.0)	39 (14.3)	0 (0.0)
>50 mL/min	M	465	3385	446	3403
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	30 (6.5)	291 (8.6)	53 (11.9)	331 (9.7)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR - Hazard Ratio, CI - Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)					
Yes	M	26	0	25	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)
No	M	707	3385	694	3403
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	56 (7.9)	291 (8.6)	89 (12.8)	331 (9.7)
Region					
Western Europe	M	60	620	57	622
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	3 (5.0)	60 (9.7)	8 (14.0)	57 (9.2)
Central Europe	M	50	418	44	420
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	3 (6.0)	26 (6.2)	3 (6.8)	31 (7.4)
Region					
Southern Europe	M	111	475	110	480
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	6 (5.4)	50 (10.5)	7 (6.4)	48 (10.0)
Eastern Europe	M	47	436	48	437
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	2 (4.3)	16 (3.7)	2 (4.2)	26 (5.9)
Nordic	M	7	167	11	169
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	10 (6.0)	1 (9.1)	12 (7.1)
China/Japan	M	138	211	135	209
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	12 (8.7)	19 (9.0)	23 (17.0)	24 (11.5)
Region					
Other Asian	M	196	305	193	310
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (10.2)	23 (7.5)	34 (17.6)	40 (12.9)
Australia/New Zealand	M	11	134	8	137
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	1 (9.1)	18 (13.4)	0 (0.0)	17 (12.4)
South Africa/South America	M	62	254	60	252
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	6 (9.7)	19 (7.5)	6 (10.0)	26 (10.3)
USA/Canada	M	51	365	53	367
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	5 (9.8)	50 (13.7)	8 (15.1)	50 (13.6)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Race					
Caucasian	M	326	2541	323	2572
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (6.1)	216 (8.5)	26 (8.0)	227 (8.8)
Black or African American	M	22	134	22	122
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	2 (9.1)	13 (9.7)	3 (13.6)	14 (11.5)
Asian	M	337	529	331	530
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	32 (9.5)	43 (8.1)	57 (17.2)	68 (12.8)
American Indian or Alaska Native	M	0	0	0	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	0	0	4
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	M	45	175	42	169
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	4 (8.9)	19 (10.9)	6 (14.3)	21 (12.4)
Medical History: Cancer					
History of Cancer	M	97	281	91	302
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	12 (12.4)	35 (12.5)	14 (15.4)	60 (19.9)
No History of Cancer	M	636	3104	628	3101
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	46 (7.2)	256 (8.2)	78 (12.4)	271 (8.7)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Rasse und medizinische Vorgeschichte) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Active Cancer at Randomization					
Active Cancer	M	32	77	27	72
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	4 (12.5)	16 (20.8)	5 (18.5)	20 (27.8)
No Active Cancer	M	701	3308	692	3331
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	54 (7.7)	275 (8.3)	87 (12.6)	311 (9.3)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects					
<60%	M	312	887	305	966
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	30 (9.6)	53 (6.0)	41 (13.4)	98 (10.1)
>=60%	M	413	2463	414	2431
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	27 (6.5)	238 (9.7)	51 (12.3)	233 (9.6)

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safet*y-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects					
<25th Percentile (55.82 %)	M	211	502	206	542
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	19 (9.0)	28 (5.6)	31 (15.0)	61 (11.3)
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	233	1096	241	1050
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	21 (9.0)	96 (8.8)	34 (14.1)	106 (10.1)
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	157	958	176	1004
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	12 (7.6)	83 (8.7)	16 (9.1)	93 (9.3)
>=75th Percentile	M	124	794	96	801
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	5 (4.0)	84 (10.6)	11 (11.5)	71 (8.9)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
0-5 days	M	139	731	139	444
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (10.8)	67 (9.2)	12 (8.6)	51 (11.5)
6 days	M	150	772	152	565
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	6 (4.0)	59 (7.6)	21 (13.8)	56 (9.9)
7 days	M	114	612	117	632
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	8 (7.0)	48 (7.8)	16 (13.7)	68 (10.8)

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
8-9 days	M	165	720	158	853
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	16 (9.7)	61 (8.5)	18 (11.4)	73 (8.6)
>=10 days	M	165	550	153	909
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	13 (7.9)	56 (10.2)	25 (16.3)	83 (9.1)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
0-5 days	M	139	731	139	444
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (10.8)	67 (9.2)	12 (8.6)	51 (11.5)
>5 days	M	594	2654	580	2959
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	43 (7.2)	224 (8.4)	80 (13.8)	280 (9.5)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen] und initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
<Median (7 days)	M	289	1503	291	1009
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	21 (7.3)	126 (8.4)	33 (11.3)	107 (10.6)
>=Median (7 days)	M	444	1882	428	2394
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	37 (8.3)	165 (8.8)	59 (13.8)	224 (9.4)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin Behandlung bei oder nach Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization					
Yes	M	583	2833	569	2866
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	48 (8.2)	254 (9.0)	69 (12.1)	293 (10.2)
No	M	150	552	150	534
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	10 (6.7)	37 (6.7)	23 (15.3)	37 (6.9)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Initial Type of Heparin Treatment Received					
Enoxaparin	M	670	3288	663	3293
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	51 (7.6)	282 (8.6)	86 (13.0)	317 (9.6)
UFH	M	59	89	56	95
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	7 (11.9)	9 (10.1)	6 (10.7)	12 (12.6)

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Concomitant Aspirin Use					
Yes	M	75	293	72	274
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	11 (14.7)	44 (15.0)	6 (8.3)	49 (17.9)
No	M	658	3092	647	3129
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	47 (7.1)	247 (8.0)	86 (13.3)	282 (9.0)
Concomitant Antiplatelet Use (Excluding Aspirin)					
Yes	M	21	36	16	31
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	3 (14.3)	7 (19.4)	3 (18.8)	6 (19.4)
No	M	712	3349	703	3372
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	55 (7.7)	284 (8.5)	89 (12.7)	325 (9.6)

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Patients With Age >=75 years, Weight <=50 kg, or CrCL <=50 mL/min					
Yes	M	343	372	356	350
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	29 (8.5)	50 (13.4)	42 (11.8)	55 (15.7)
No	M	390	3013	363	3053
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	29 (7.4)	241 (8.0)	50 (13.8)	276 (9.0)
Body Weight at Randomization					
<=40 kg	M	5	0	13	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>40 kg	M	726	3375	703	3393
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	58 (8.0)	290 (8.6)	92 (13.1)	330 (9.7)

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Body Weight at Randomization					
<=50 kg	M	113	1	133	2
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	7 (6.2)	0 (0.0)	13 (9.8)	0 (0.0)
>50 kg	M	618	3374	583	3391
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	51 (8.3)	290 (8.6)	79 (13.6)	330 (9.7)
Body Weight at Randomization					
<=60 kg	M	496	10	495	8
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	39 (7.9)	2 (20.0)	62 (12.5)	1 (12.5)
>60 kg	M	235	3365	221	3385
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	19 (8.1)	288 (8.6)	30 (13.6)	329 (9.7)

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Body Weight at Randomization					
<=100 kg	M	714	2781	691	2764
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	57 (8.0)	237 (8.5)	88 (12.7)	280 (10.1)
>100 kg	M	17	594	25	629
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	1 (5.9)	53 (8.9)	4 (16.0)	50 (7.9)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (fragile Patienten und Körpergewicht bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
CrCL Values at Baseline					
<30 mL/min	M	9	1	10	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
>=30 mL/min and <=50 mL/min	M	162	57	171	47
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	13 (8.0)	9 (15.8)	22 (12.9)	12 (25.5)
>50 mL/min and <=80 mL/min	M	254	631	238	663
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (7.9)	69 (10.9)	30 (12.6)	78 (11.8)
>80 mL/min	M	276	2516	261	2508
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (7.2)	201 (8.0)	34 (13.0)	221 (8.8)

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR - Hazard Ratio, CI - Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range (1.8<=INR<=3.2) for Warfarin subjects					
<60%	M	50	112	42	106
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	1 (2.0)	7 (6.3)	9 (21.4)	12 (11.3)
>=60%	M	675	3238	677	3291
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	56 (8.3)	284 (8.8)	83 (12.3)	319 (9.7)

Source data: DM, ADJSAF, BASECRP, POSTCRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

Table 14.3.1.136: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
by Dose Adjustment Status at Randomization
Safety Analysis Set - On-Treatment Study Period

		Edoxaban		Warfarin	
	Statistic	Dose Adjusted (N=733)	Not Dose Adjusted (N=3385)	Edoxaban Placebo Dose Adjusted (N=719)	Edoxaban Placebo Not Dose Adjusted (N=3403)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range (1.8<=INR<=3.2) for Warfarin subjects					
<Median (78.33 %)	M	446	1611	467	1596
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	37 (8.3)	128 (7.9)	66 (14.1)	173 (10.8)
>=Median (78.33 %)	M	279	1739	252	1801
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	20 (7.2)	163 (9.4)	26 (10.3)	158 (8.8)

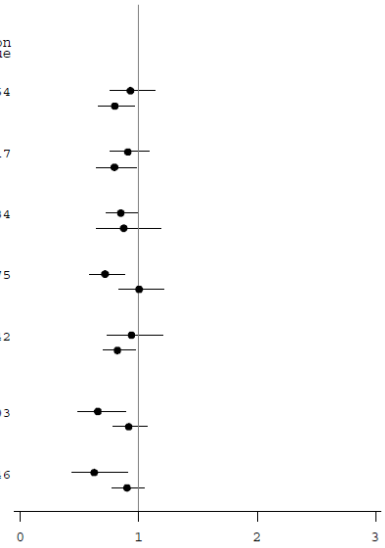
Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the On-Treatment Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after the third day following the calendar date of any 'last dose' and before the date of the next 'first dose' are not considered for the On-Treatment Study Period.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.
Note: Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bedarf [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ nach Status der Dosisadjustierung bei Randomisierung - *Safety*-Population und *On-Treatment*-Periode

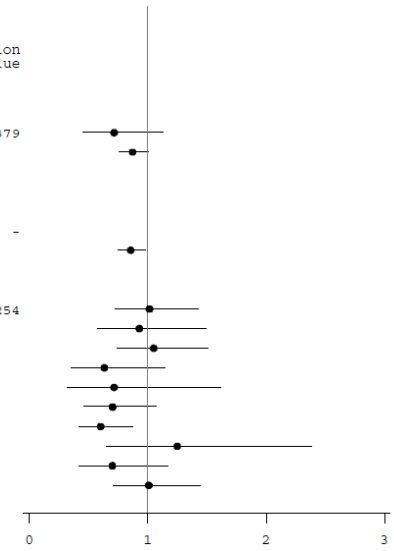
4.3.1.3.2.3.3.2 Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode – RCT

Figure 14.3.1.214 Forest Plots for Safety Subgroups for Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events – Safety Analysis Set – Treatment + 30 Days Study Period (Page 1 of 4)

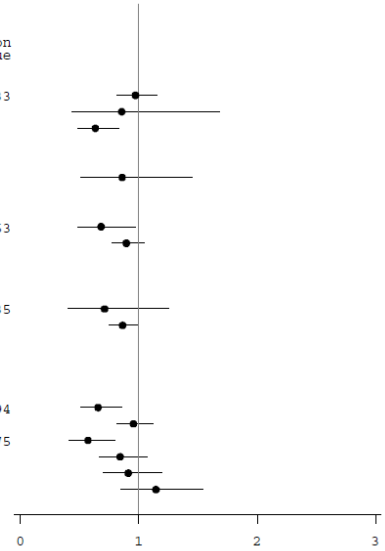
Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Presenting Diagnosis					
PE With/Without DVT	1650	183 (11.1)	1669	195 (11.7)	0.2754
DVT Only	2468	198 (8.0)	2453	244 (9.9)	
Age Group					
<65 years	2784	226 (8.1)	2752	244 (8.9)	0.3417
>=65 years	1334	155 (11.6)	1370	195 (14.2)	
Age Group					
<75 years	3558	303 (8.5)	3578	353 (9.9)	0.8484
>=75 years	560	78 (13.9)	544	86 (15.8)	
Gender					
Male	2360	162 (6.9)	2356	220 (9.3)	0.0175
Female	1758	219 (12.5)	1766	219 (12.4)	
Baseline Risk Factors					
Temporary Factors	1132	123 (10.9)	1140	130 (11.4)	0.3642
All Others	2986	258 (8.6)	2982	309 (10.4)	
Need for Dose Adjustment at Randomization					
Yes	733	68 (9.3)	719	101 (14.0)	0.0603
No	3385	313 (9.2)	3403	338 (9.9)	
Body Weight at Randomization (IXRS)					
<=60 kg	524	45 (8.6)	519	71 (13.7)	0.0746
>60 kg	3594	336 (9.3)	3603	368 (10.2)	



Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)					
30-50 mL/min	268	31 (11.6)	273	43 (15.8)	0.4379
>50 mL/min	3850	350 (9.1)	3849	396 (10.3)	
Concomitant Use of Verapamil/ Quinidine at Randomization (IXRS)					
Yes	26	3 (11.5)	25	3 (12.0)	-
No	4092	378 (9.2)	4097	436 (10.6)	
Region					
Western Europe	680	68 (10.0)	679	66 (9.7)	0.3254
Central Europe	468	33 (7.1)	464	35 (7.5)	
Southern Europe	586	62 (10.6)	590	58 (9.8)	
Eastern Europe	483	18 (3.7)	485	28 (5.8)	
Nordic	174	10 (5.7)	180	14 (7.8)	
China/Japan	349	38 (10.9)	344	51 (14.8)	
Other Asian	501	46 (9.2)	503	75 (14.9)	
Australia/New Zealand	145	21 (14.5)	145	17 (11.7)	
South Africa/South America	316	25 (7.9)	312	35 (11.2)	
USA/Canada	416	60 (14.4)	420	60 (14.3)	

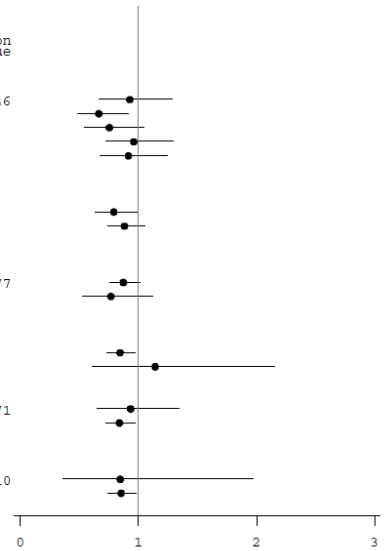


Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Race					
Caucasian	2867	254 (8.9)	2895	260 (9.0)	0.0333
Black or African American	156	15 (9.6)	144	19 (13.2)	
Asian	866	85 (9.8)	861	130 (15.1)	
American Indian or Alaska Native	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0 (0.0)	4	0 (0.0)	
Other	220	27 (12.3)	211	29 (13.7)	
Medical History: Cancer					
History of Cancer	378	53 (14.0)	393	78 (19.8)	0.1553
No History of Cancer	3740	328 (8.8)	3729	361 (9.7)	
Active Cancer at Randomization					
Active Cancer	109	22 (20.2)	99	28 (28.3)	0.4435
No Active Cancer	4009	359 (9.0)	4023	411 (10.2)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects					
<60%	1199	93 (7.8)	1271	145 (11.4)	0.0194
>=60%	2876	287 (10.0)	2845	294 (10.3)	
<25th Percentile (55.82 %)	713	53 (7.4)	748	94 (12.6)	0.0275
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	1329	129 (9.7)	1291	147 (11.4)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	1115	101 (9.1)	1180	115 (9.7)	
>=75th Percentile	918	97 (10.6)	897	83 (9.3)	



Hazard Ratio and 95% CI for Bleeds

Group	Edoxaban M	Edoxaban n (%)	Warfarin M	Warfarin n (%)	Interaction p-value
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
0-5 days	870	91 (10.5)	583	65 (11.1)	0.7746
6 days	922	71 (7.7)	717	80 (11.2)	
7 days	726	62 (8.5)	749	84 (11.2)	
8-9 days	885	83 (9.4)	1011	97 (9.6)	
>=10 days	715	74 (10.3)	1062	113 (10.6)	
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization					
<Median (7 days)	1792	162 (9.0)	1300	145 (11.2)	
>=Median (7 days)	2326	219 (9.4)	2822	294 (10.4)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization					
Yes	3416	332 (9.7)	3435	377 (11.0)	0.5577
No	702	49 (7.0)	684	61 (8.9)	
Initial Type of Heparin Treatment Received					
Enoxaparin	3958	358 (9.0)	3956	417 (10.5)	
UFH	148	22 (14.9)	151	19 (12.6)	
Concomitant Aspirin Use					
Yes	368	59 (16.0)	346	58 (16.8)	0.5771
No	3750	322 (8.6)	3776	381 (10.1)	
Concomitant Antiplatelet Use (Excluding Aspirin)					
Yes	57	11 (19.3)	47	10 (21.3)	0.9810
No	4061	370 (9.1)	4075	429 (10.5)	



Hazard Ratio and 95% CI for Bleeds

Source data: Table 14.3.1.6 (SUBBD101)
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.

Abbildung 117: *Forest-Plot* der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.2754	
PE With/Without DVT	M	1650	1669
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	183 (11.1)	195 (11.7)
	HR (95% CI)	0.93 (0.761, 1.139)	
DVT Only	M	2468	2453
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	198 (8.0)	244 (9.9)
	HR (95% CI)	0.80 (0.661, 0.962)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Age Group	p-value for interaction	0.3417	
<65 years	M	2784	2752
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	226 (8.1)	244 (8.9)
	HR (95% CI)	0.91 (0.759, 1.090)	
>=65 years	M	1334	1370
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	155 (11.6)	195 (14.2)
	HR (95% CI)	0.80 (0.644, 0.982)	
Age Group	p-value for interaction	0.8484	
<75 years	M	3558	3578
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	303 (8.5)	353 (9.9)
	HR (95% CI)	0.85 (0.729, 0.990)	
>=75 years	M	560	544
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	78 (13.9)	86 (15.8)
	HR (95% CI)	0.87 (0.643, 1.187)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Gender	p-value for interaction	0.0175	
Male	M	2360	2356
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	162 (6.9)	220 (9.3)
	HR (95% CI)	0.72 (0.585, 0.878)	
Female	M	1758	1766
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	219 (12.5)	219 (12.4)
	HR (95% CI)	1.00 (0.833, 1.211)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.3642	
Temporary Factors	M	1132	1140
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	123 (10.9)	130 (11.4)
	HR (95% CI)	0.94 (0.734, 1.202)	
All Others	M	2986	2982
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	258 (8.6)	309 (10.4)
	HR (95% CI)	0.82 (0.695, 0.968)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.0603	
Yes	M	733	719
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	68 (9.3)	101 (14.0)
	HR (95% CI)	0.66 (0.483, 0.892)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	35	56
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	20	27
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	2	2
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	1	1
Weight and CrCL	n	10	15
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3385	3403
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	313 (9.2)	338 (9.9)
	HR (95% CI)	0.92 (0.786, 1.068)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 121: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.0746	
<=60 kg	M	524	519
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	45 (8.6)	71 (13.7)
	HR (95% CI)	0.63 (0.430, 0.908)	
>60 kg	M	3594	3603
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	336 (9.3)	368 (10.2)
	HR (95% CI)	0.90 (0.778, 1.045)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.4379	
30-50 mL/min	M	268	273
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	31 (11.6)	43 (15.8)
	HR (95% CI)	0.72 (0.453, 1.135)	
>50 mL/min	M	3850	3849
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	350 (9.1)	396 (10.3)
	HR (95% CI)	0.87 (0.755, 1.006)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	25
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	3 (11.5)	3 (12.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4092	4097
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	378 (9.2)	436 (10.6)
	HR (95% CI)	0.86 (0.746, 0.983)	
Region	p-value for interaction	0.3254	
Western Europe	M	680	679
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	68 (10.0)	66 (9.7)
	HR (95% CI)	1.02 (0.724, 1.426)	
Central Europe	M	468	464
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	33 (7.1)	35 (7.5)
	HR (95% CI)	0.93 (0.579, 1.495)	
	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Southern Europe	M	586	590
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	62 (10.6)	58 (9.8)
	HR (95% CI)	1.05 (0.736, 1.503)	
Eastern Europe	M	483	485
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	18 (3.7)	28 (5.8)
	HR (95% CI)	0.63 (0.352, 1.143)	
Nordic	M	174	180
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	10 (5.7)	14 (7.8)
	HR (95% CI)	0.72 (0.319, 1.616)	
China/Japan	M	349	344
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	38 (10.9)	51 (14.8)
	HR (95% CI)	0.70 (0.463, 1.070)	
	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Other Asian	M	501	503
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	46 (9.2)	75 (14.9)
	HR (95% CI)	0.60 (0.418, 0.871)	
Australia/New Zealand	M	145	145
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	21 (14.5)	17 (11.7)
	HR (95% CI)	1.25 (0.655, 2.383)	
South Africa/South America	M	316	312
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	25 (7.9)	35 (11.2)
	HR (95% CI)	0.70 (0.420, 1.175)	
USA/Canada	M	416	420
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	60 (14.4)	60 (14.3)
	HR (95% CI)	1.01 (0.707, 1.443)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation bei Randomisierung [IXRS] und Region) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race	p-value for interaction	0.0333	
Caucasian	M	2867	2895
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	254 (8.9)	260 (9.0)
	HR (95% CI)	0.97 (0.820, 1.158)	
Black or African American	M	156	144
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	15 (9.6)	19 (13.2)
	HR (95% CI)	0.86 (0.437, 1.679)	
Asian	M	866	861
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	85 (9.8)	130 (15.1)
	HR (95% CI)	0.63 (0.483, 0.835)	
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	220	211
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	27 (12.3)	29 (13.7)
	HR (95% CI)	0.86 (0.509, 1.454)	
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.1553	
History of Cancer	M	378	393
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	53 (14.0)	78 (19.8)
	HR (95% CI)	0.68 (0.482, 0.969)	
No History of Cancer	M	3740	3729
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	328 (8.8)	361 (9.7)
	HR (95% CI)	0.90 (0.771, 1.040)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ – *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	0.4435	
Active Cancer	M	109	99
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	22 (20.2)	28 (28.3)
	HR (95% CI)	0.71 (0.405, 1.252)	
No Active Cancer	M	4009	4023
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	359 (9.0)	411 (10.2)
	HR (95% CI)	0.86 (0.750, 0.996)	
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0194	
<60%	M	1199	1271
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	93 (7.8)	145 (11.4)
	HR (95% CI)	0.66 (0.507, 0.854)	
>=60%	M	2876	2845
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	287 (10.0)	294 (10.3)
	HR (95% CI)	0.96 (0.812, 1.124)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (aktive Krebserkrankung und zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.0275	
<25th Percentile (55.82 %)	M	713	748
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	53 (7.4)	94 (12.6)
	HR (95% CI)	0.57 (0.409, 0.802)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1329	1291
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	129 (9.7)	147 (11.4)
	HR (95% CI)	0.84 (0.667, 1.069)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1115	1180
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	101 (9.1)	115 (9.7)
	HR (95% CI)	0.91 (0.698, 1.193)	
>=75th Percentile	M	918	897
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	97 (10.6)	83 (9.3)
	HR (95% CI)	1.15 (0.853, 1.541)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.7746	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	91 (10.5)	65 (11.1)
	HR (95% CI)	0.93 (0.669, 1.285)	
6 days	M	922	717
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	71 (7.7)	80 (11.2)
	HR (95% CI)	0.67 (0.486, 0.915)	
7 days	M	726	749
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	62 (8.5)	84 (11.2)
	HR (95% CI)	0.75 (0.544, 1.048)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
8-9 days	M	885	1011
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	83 (9.4)	97 (9.6)
	HR (95% CI)	0.96 (0.718, 1.291)	
>=10 days	M	715	1062
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	74 (10.3)	113 (10.6)
	HR (95% CI)	0.92 (0.678, 1.239)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1792	1300
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	162 (9.0)	145 (11.2)
	HR (95% CI)	0.79 (0.633, 0.992)	
>=Median (7 days)	M	2326	2822
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	219 (9.4)	294 (10.4)
	HR (95% CI)	0.88 (0.741, 1.053)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median]) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.5577	
Yes	M	3416	3435
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	332 (9.7)	377 (11.0)
	HR (95% CI)	0.87 (0.753, 1.012)	
No	M	702	684
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	49 (7.0)	61 (8.9)
	HR (95% CI)	0.77 (0.526, 1.123)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safet*y-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3958	3956
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	358 (9.0)	417 (10.5)
	HR (95% CI)	0.85 (0.734, 0.974)	
UFH	M	148	151
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	22 (14.9)	19 (12.6)
	HR (95% CI)	1.14 (0.607, 2.151)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

Table 14.3.1.6: Subgroup Analysis of Adjudicated Major or Clinically Relevant Non-Major Bleeding Events
Safety Analysis Set - Treatment +30 Days Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Aspirin Use	p-value for interaction	0.5771	
Yes	M	368	346
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	59 (16.0)	58 (16.8)
	HR (95% CI)	0.94 (0.650, 1.345)	
No	M	3750	3776
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	322 (8.6)	381 (10.1)
	HR (95% CI)	0.84 (0.724, 0.974)	
Concomitant Antiplatelet Use (Excluding Aspirin)	p-value for interaction	0.9810	
Yes	M	57	47
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	11 (19.3)	10 (21.3)
	HR (95% CI)	0.85 (0.364, 1.973)	
No	M	4061	4075
Subjects With Major/CRNM Bleeding Events	n (%)	370 (9.1)	429 (10.5)
	HR (95% CI)	0.85 (0.743, 0.981)	

Source data: DM, ADJSAF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval. Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Treatment+30 Days Study Period if they occurred on or after the date of first dose of any study drug. Events that start after thirty days following the last dose of study drug are not considered for the Treatment+30 Days Study Period.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: Only CEC adjudication results for bleeding events are considered for this summary.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used. Concomitant Medication Use is defined as medication taken while co-administered with Edoxaban with exclusion of the initial 2-days of an Edoxaban restart.

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation: Aspirin und Begleitmedikation: Thrombozytenaggregationshemmer) für den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ - *Safety*-Population und *Treatment* + 30 Tage-Periode

4.3.1.3.2.3.4 Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.3.4.1 Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ – a priori definierte Subgruppenanalysen basierend auf mITT-Population und *Overall-Study*-Periode – RCT

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis	p-value for interaction	0.6350	
PE With/Without DVT	M	1650	1669
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	89 (5.4)	95 (5.7)
	HR (95% CI)	0.95 (0.709, 1.264)	
Type of Initial Recurrent VTE			
All-Cause Mortality	n (%)	52 (3.2)	46 (2.8)
Fatal PE	n (%)	2 (0.1)	3 (0.2)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	8 (0.5)	13 (0.8)
Other Death	n (%)	42 (2.5)	30 (1.8)
Non-Fatal PE	n (%)	25 (1.5)	29 (1.7)
With DVT	n (%)	2 (0.1)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	23 (1.4)	28 (1.7)
DVT Only	n (%)	12 (0.7)	20 (1.2)

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Presenting Diagnosis			
DVT Only	M	2468	2453
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	139 (5.6)	133 (5.4)
	HR (95% CI)	1.04 (0.817, 1.314)	
Type of Initial Recurrent VTE			
All-Cause Mortality	n (%)	70 (2.8)	60 (2.4)
Fatal PE	n (%)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Unexplained Death (and VTE cannot be ruled out)	n (%)	12 (0.5)	8 (0.3)
Other Death	n (%)	56 (2.3)	52 (2.1)
Non-Fatal PE	n (%)	24 (1.0)	30 (1.2)
With DVT	n (%)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Without DVT	n (%)	24 (1.0)	29 (1.2)
DVT Only	n (%)	45 (1.8)	43 (1.8)

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Diagnose bei Vorstellung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Age Group	p-value for interaction	0.7477	
<65 years	M	2784	2752
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	121 (4.3)	116 (4.2)
	HR (95% CI)	1.03 (0.801, 1.333)	
>=65 years	M	1334	1370
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	107 (8.0)	112 (8.2)
	HR (95% CI)	0.97 (0.748, 1.271)	
Age Group	p-value for interaction	0.6623	
<75 years	M	3558	3578
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	177 (5.0)	174 (4.9)
	HR (95% CI)	1.02 (0.828, 1.258)	
>=75 years	M	560	544
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	51 (9.1)	54 (9.9)
	HR (95% CI)	0.94 (0.643, 1.380)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Gender	p-value for interaction	0.7479	
Male	M	2360	2356
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	126 (5.3)	129 (5.5)
	HR (95% CI)	0.97 (0.760, 1.242)	
Female	M	1758	1766
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	102 (5.8)	99 (5.6)
	HR (95% CI)	1.03 (0.782, 1.360)	
Baseline Risk Factors	p-value for interaction	0.8462	
Temporary Factors	M	1132	1140
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	60 (5.3)	59 (5.2)
	HR (95% CI)	1.03 (0.719, 1.475)	
All Others	M	2986	2982
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	168 (5.6)	169 (5.7)
	HR (95% CI)	0.99 (0.798, 1.224)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Geschlecht und Risikofaktoren zu Studienbeginn) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Need for Dose Adjustment at Randomization	p-value for interaction	0.9532	
Yes	M	733	719
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	61 (8.3)	60 (8.3)
	HR (95% CI)	1.01 (0.706, 1.439)	
Reasons for Adjustment:			
Weight Only (<=60kg)	n	36	24
CrCL Only (<=50 mL/min and >=30 mL/min)	n	16	21
Quinidine and/or Verapamil Use Only	n	1	1
CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight and CrCL	n	8	14
Weight and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
Weight, CrCL and Quinidine/Verapamil Use	n	0	0
No	M	3385	3403
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	167 (4.9)	168 (4.9)
	HR (95% CI)	1.00 (0.804, 1.234)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dosisadjustierung bei Randomisierung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Body Weight at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.4322	
<=60 kg	M	524	519
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	44 (8.4)	38 (7.3)
	HR (95% CI)	1.18 (0.765, 1.812)	
>60 kg	M	3594	3603
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	184 (5.1)	190 (5.3)
	HR (95% CI)	0.96 (0.788, 1.182)	
Creatinine Clearance at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	0.1265	
30-50 mL/min	M	268	273
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	24 (9.0)	35 (12.8)
	HR (95% CI)	0.70 (0.412, 1.182)	
>50 mL/min	M	3850	3849
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	204 (5.3)	193 (5.0)
	HR (95% CI)	1.06 (0.868, 1.286)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Körpergewicht [IXRS] und Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn [IXRS]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Concomitant Use of Verapamil/Quinidine at Randomization (IXRS)	p-value for interaction	-	
Yes	M	26	25
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	1 (3.8)	1 (4.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
No	M	4092	4097
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	227 (5.5)	227 (5.5)
	HR (95% CI)	1.00 (0.831, 1.201)	
Region	p-value for interaction	0.6080	
Western Europe	M	680	679
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	31 (4.6)	35 (5.2)
	HR (95% CI)	0.88 (0.540, 1.419)	
Central Europe	M	468	464
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	13 (2.8)	15 (3.2)
	HR (95% CI)	0.85 (0.404, 1.783)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Southern Europe	M	586	590
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	28 (4.8)	29 (4.9)
	HR (95% CI)	0.97 (0.576, 1.628)	
Eastern Europe	M	483	485
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (3.1)	21 (4.3)
	HR (95% CI)	0.71 (0.364, 1.368)	
Nordic	M	174	180
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	13 (7.5)	10 (5.6)
	HR (95% CI)	1.36 (0.601, 3.083)	
China/Japan	M	349	344
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	20 (5.7)	22 (6.4)
	HR (95% CI)	0.90 (0.490, 1.643)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Region			
Other Asian	M	501	503
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	27 (5.4)	35 (7.0)
	HR (95% CI)	0.77 (0.464, 1.268)	
Australia/New Zealand	M	145	145
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (6.2)	8 (5.5)
	HR (95% CI)	1.11 (0.431, 2.840)	
South Africa/South America	M	316	312
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	38 (12.0)	24 (7.7)
	HR (95% CI)	1.63 (0.980, 2.711)	
USA/Canada	M	416	420
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	34 (8.2)	29 (6.9)
	HR (95% CI)	1.20 (0.728, 1.961)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (Begleitmedikation und Region) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race	p-value for interaction	0.1149	
Caucasian	M	2867	2895
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	151 (5.3)	150 (5.2)
	HR (95% CI)	1.01 (0.809, 1.271)	
Black or African American	M	156	144
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (9.6)	11 (7.6)
	HR (95% CI)	1.31 (0.598, 2.863)	
Asian	M	866	861
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	47 (5.4)	60 (7.0)
	HR (95% CI)	0.78 (0.530, 1.137)	

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Race			
American Indian or Alaska Native	M	0	0
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	M	0	4
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HR (95% CI)	- (-,-)	
Other	M	220	211
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	15 (6.8)	7 (3.3)
	HR (95% CI)	2.10 (0.871, 5.079)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Rasse) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Medical History: Cancer	p-value for interaction	0.3954	
History of Cancer	M	378	393
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	47 (12.4)	56 (14.2)
	HR (95% CI)	0.87 (0.588, 1.276)	
No History of Cancer	M	3740	3729
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	181 (4.8)	172 (4.6)
	HR (95% CI)	1.05 (0.851, 1.291)	
Active Cancer at Randomization	p-value for interaction	0.9660	
Active Cancer	M	109	99
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	31 (28.4)	29 (29.3)
	HR (95% CI)	1.00 (0.602, 1.655)	
No Active Cancer	M	4009	4023
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	197 (4.9)	199 (4.9)
	HR (95% CI)	0.99 (0.814, 1.206)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (medizinische Vorgeschichte und aktive Krebserkrankung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.9574	
<60%	M	1199	1271
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	77 (6.4)	83 (6.5)
	HR (95% CI)	0.97 (0.708, 1.316)	
>=60%	M	2876	2845
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	145 (5.0)	145 (5.1)
	HR (95% CI)	0.98 (0.782, 1.239)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [< 60 %, ≥ 60 %]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Center-Level INR Percent Time in Therapeutic Range for Warfarin subjects	p-value for interaction	0.1435	
<25th Percentile (55.82 %)	M	713	748
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	54 (7.6)	53 (7.1)
	HR (95% CI)	1.07 (0.729, 1.557)	
>=25th to <50th Percentile (64.03 %)	M	1329	1291
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	70 (5.3)	71 (5.5)
	HR (95% CI)	0.97 (0.695, 1.346)	
>=50th to <75th Percentile (70.41 %)	M	1115	1180
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	68 (6.1)	59 (5.0)
	HR (95% CI)	1.24 (0.877, 1.762)	
>=75th Percentile	M	918	897
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	30 (3.3)	45 (5.0)
	HR (95% CI)	0.62 (0.389, 0.986)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 141: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (zentrums-spezifische INR-Zeit im therapeutischen Bereich [nach Perzentilen]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization	p-value for interaction	0.3442	
0-5 days	M	870	583
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	54 (6.2)	35 (6.0)
	HR (95% CI)	1.07 (0.702, 1.640)	
6 days	M	922	717
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	49 (5.3)	46 (6.4)
	HR (95% CI)	0.87 (0.581, 1.296)	
7 days	M	726	749
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	32 (4.4)	41 (5.5)
	HR (95% CI)	0.81 (0.510, 1.286)	
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
8-9 days	M	885	1011
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	49 (5.5)	56 (5.5)
	HR (95% CI)	0.99 (0.678, 1.459)	
>=10 days	M	715	1062
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	44 (6.2)	50 (4.7)
	HR (95% CI)	1.24 (0.828, 1.861)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Dauer der initialen Heparin-Behandlung bei oder nach Randomisierung [nach Tagen]) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Heparin Treatment Duration On or After Randomization			
<Median (7 days)	M	1792	1300
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	103 (5.7)	81 (6.2)
	HR (95% CI)	0.96 (0.721, 1.288)	
>=Median (7 days)	M	2326	2822
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	125 (5.4)	147 (5.2)
	HR (95% CI)	1.02 (0.800, 1.288)	
Anticoagulant Treatment Within 48 Hours Prior to Randomization	p-value for interaction	0.0369	
Yes	M	3416	3435
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	176 (5.2)	193 (5.6)
	HR (95% CI)	0.91 (0.743, 1.119)	
No	M	702	684
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	52 (7.4)	34 (5.0)
	HR (95% CI)	1.51 (0.983, 2.333)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen (initiale Heparin-Behandlungsdauer bei oder nach Randomisierung [nach Median] und Antikoagulationsbehandlung innerhalb 48 Stunden vor Randomisierung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

Table 14.2.5.4: Subgroup Analysis of Adjudicated Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Event + All-Cause Mortality
mITT Analysis Set - Overall Study Period

	Statistic	Edoxaban (N=4118)	Warfarin (N=4122)
Initial Type of Heparin Treatment Received			
Enoxaparin	M	3958	3956
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	219 (5.5)	215 (5.4)
	HR (95% CI)	1.02 (0.844, 1.229)	
UFH	M	148	151
Subjects With Recurrent VTE	n (%)	9 (6.1)	12 (7.9)
	HR (95% CI)	0.77 (0.322, 1.820)	

Source data: DM, ADJEFF, BASEGRP, POSTGRP, EXPOSUM
Note: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval.
Note: Percentages are based on M, the number of subjects in each subgroup.
Note: Events are included in the Overall study period if they occurred on or after the randomization date up to the last study follow-up visit. This differs from the primary efficacy analysis which is censored at Day 365.
Note: The HR, two-sided CI, and p-value are based on the Cox proportional hazards regression model including treatment and the following randomization stratification factors as covariates: presenting diagnosis (PE with or without DVT; DVT only), baseline risk factors (temporary factors; all others), and the need for dose reduction (yes; no). For subgroups which are covariates in the primary safety analysis model, the regression model will contain only the other factors previously present as covariates.
Note: Tests for interaction also include their interaction term for each applicable subgroup. Initial heparin treatment duration is considered as a continuous effect for the interaction test. Race is considered as a 3-level categorical effect (Caucasian/Asian/All Others) for the interaction test.
Note: For Presenting Diagnosis (PE with/without DVT, DVT only), Adjudication Results will be the basis for the subgroup analysis. In case the CEC is unable to confirm a diagnosis, the Investigator's diagnosis will be used.

Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (initialer Typ der verabreichten Heparin-Behandlung) für den Endpunkt „VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ - mITT-Population und *Overall-Study*-Periode

4.3.1.3.2.4 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) 2015b]

Tabelle 4-148 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests 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 4.3.1.3.2.3 dargestellten a priori definierten Subgruppenanalysen zeigten hinsichtlich der Ergebnisse keine Relevanz für die Nutzenbewertung (Tabelle 4-221, Tabelle 4-222, Tabelle 4-223).

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) 2015b]

- *„Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppen-analysen 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.“*

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ergab sich für die Kreatinin-Clearance bei allen Effektmaßen ein Hinweis (HR: p = 0,09; RR: p = 0,07; OR: p = 0,06; ARR: p = 0,05) auf eine

Effektmodifikation. Während die Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min bis < 80 ml/min unter Edoxaban signifikant schlechter abschnitten, konnte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min und ≥ 80 ml/min kein Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden.

Kardiovaskuläre Mortalität

Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität zeigten sich weder in der dichotomen Datenauswertung noch in den *Time-to-Event*-Analysen Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion.

VTE-bedingte Mortalität

Hinsichtlich des Endpunkts „VTE-bedingte Mortalität“ konnten Belege für eine Interaktion für die Merkmale „Geschlecht“ (HR: p = 0,03; RR: p = 0,02; OR: p = 0,02; ARR: p = 0,02) und „Diagnose bei Vorstellung“ (RR: p = 0,05; OR: p = 0,05) festgestellt werden. Ein Hinweis auf eine Interaktion ergab sich bei der HR (p = 0,0525) und der ARR (p = 0,06) für das Merkmal „Diagnose bei Vorstellung“. Alle Effekte zeigten jedoch keinen Unterschied zwischen den Therapien.

Tödliche Blutung

Infolge der SAP-Regel wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen für den Endpunkt „Tödliche Blutung“ keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)

Für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv“ fanden sich für die Merkmale „Alter“ (RR: p = 0,05; OR: p = 0,05; ARR: p = 0,04)“, „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (ARR: p = 0,04) und „Kreatinin-Clearance“ (ARR: p = 0,04) Belege für eine Interaktion. Hinweise auf eine Interaktion zeigten sich bei den Merkmalen „Alter“ (HR: p = 0,05), „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (HR: p = 0,07; RR: p = 0,05; OR: p = 0,05) und „Kreatinin-Clearance (HR: p = 0,06; RR: p = 0,05; OR: p = 0,05). Anhand der Subgruppenanalysen konnte festgestellt werden, dass innerhalb der Ausprägungen die Patienten ≥ 75 Jahre von der Behandlung mit Edoxaban profitierten. Während sich für das Merkmal „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ auf Basis der *Time-to-Event*-Analyse kein Unterschied zwischen den Subgruppen zeigte, schnitten die Patienten mit einer vorherigen Krebserkrankung in der dichotomen Auswertung signifikant besser unter Edoxaban ab. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min schnitten auf Basis der *Time-to-Event*-Analyse sowie bezogen auf die Absolute Risikoreduktion signifikant besser unter Edoxaban ab.

Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (LE ± TVT)

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ zeigten sich Belege für eine Interaktion für das Merkmal „Alter“ (HR: p = 0,04; RR: p = 0,03; OR: p = 0,03; ARR: p = 0,03). Dabei besaßen die Patienten unter Edoxaban-Behandlung mit einem Alter ≥ 75 Jahren einen signifikanten Vorteil gegenüber Warfarin.

Tiefe Venenthrombose

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tiefe Venenthrombosen“ fanden sich Hinweise auf eine Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ (HR: p = 0,18; RR: p = 0,18; OR: p = 0,18) und „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (HR: p = 0,15; RR: p = 0,14; OR: p = 0,14; ARR: p = 0,12). Es ließen sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Nicht tödlicher Schlaganfall

Hinsichtlich des Endpunkts „Nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigte sich lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion für das Merkmal „Region“ (HR: p = 0,18; RR: p = 0,17; OR: p = 0,17; ARR: p = 0,16). Die Analyse zeigte keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis

Eine Berechnung der Subgruppenanalysen war aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich.

Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Bezüglich des Endpunkts „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“ ergaben sich für das Merkmal „Region“ Hinweise (HR: p = 0,12; RR: p = 0,11; OR: p = 0,11; ARR: p = 0,11) auf eine Effektmodifikation. In den einzelnen Ausprägungen zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität

Für den kombinierten Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ konnten keinerlei Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

Auch für den Endpunkt „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ fanden sich keine Hinweise auf oder Belege für eine Effektmodifikation.

Größere Blutung

Für den Endpunkt „Größere Blutung“ konnten bei dem Merkmal „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ Hinweise auf eine Interaktion beobachtet werden (RR: p = 0,19; OR: p = 0,19; ARR: p = 0,17). Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Ausprägungen zwischen den Behandlungen.

Intrakranielle größere Blutung

Auf Basis der SAP-Regel wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung “ keine Subgruppenanalyse berechnet.

Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)

Für den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung“ konnten bei dem Merkmal „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ Hinweise (HR: p = 0,17; RR: p = 0,16; OR:

p = 0,16) auf eine Interaktion beobachtet werden. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in dieser Subgruppe zwischen den Behandlungen.

Größere nicht gastrointestinale Blutung

Für den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ konnten bei dem Merkmal „Geschlecht“ (HR: p = 0,06; RR: p = 0,06; OR: p = 0,06; ARR: p = 0,12) Hinweise und bei dem Merkmal „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ sowohl Hinweise (HR: p = 0,10; RR: p = 0,08; OR: p = 0,08), als auch ein Beleg (ARR: p = 0,04) für eine Interaktion beobachtet werden. Für männliche Patienten und Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte, die Edoxaban erhielten, zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko für eine größere nicht gastrointestinale Blutung als unter Warfarin.

Größere gastrointestinale Blutung

Für den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“ konnten sowohl bei dem Merkmal „Alter“ (HR: p = 0,09; RR: p = 0,08; OR: p = 0,08) als auch „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (RR: p = 0,20; OR: p = 0,20) ausschließlich Hinweise auf eine Interaktion beobachtet werden. Für Patienten < 75 Jahre zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für eine größere gastrointestinale Blutung als unter Warfarin.

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ traten im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Merkmale „Geschlecht“ (ARR: p = 0,09), „Körpergewicht“ (RR: p = 0,18; OR: p = 0,18; ARR: p = 0,16) sowie „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (HR: p = 0,16; RR: p = 0,18; OR: p = 0,16; ARR: p = 0,09) und „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (HR: p = 0,10; RR: p = 0,08; OR: p = 0,08; ARR: p = 0,06) Hinweise auf Interaktionen auf. Belege für eine Interaktion zeigten sich bei den Merkmalen „Geschlecht“ (HR: p = 0,03; RR: p = 0,03; OR: p = 0,03) und „Region“ (HR: p = 0,04; RR: p = 0,04; OR: p = 0,04; ARR: p = 0,03). Für männliche Patienten, Patienten außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes und der Schweiz, Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg, Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte Krebserkrankung und Patienten mit einer Dosisadjustierung bei Randomisierung zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko unter Edoxaban eine klinisch relevante nicht größere Blutung zu erleiden als im Vergleichsarm.

Für das Merkmal „Kreatinin-Clearance“ wird kein Unterschied für die Subgruppen angenommen, da ein Hinweis auf eine Interaktion nur bei der absoluten Risikoreduktion beobachtet werden konnte.

Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ traten im Rahmen der Merkmale „Geschlecht“ (ARR: p = 0,11), „Körpergewicht“ (HR: p = 0,16; RR: p = 0,13; OR: p = 0,13; ARR: p = 0,12) sowie „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (HR: p = 0,08; RR: p = 0,07; OR: p = 0,07; ARR: p = 0,05) Hinweise auf und im Rahmen der Merkmale „Geschlecht“ (HR: p = 0,02; RR: p = 0,02; OR: p = 0,02) und „Region“ (HR: p = 0,04; RR: p = 0,04; OR: p = 0,04; ARR: p = 0,02) Belege für Interaktionen auf. Für

männliche Patienten, Patienten außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes und der Schweiz sowie Patienten mit einer Dosisadjustierung bei Randomisierung zeigte sich ein signifikant niedrigeres Risiko unter Edoxaban, eine klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung zu erleiden, als im Vergleichsarm. Beim Merkmal „Körpergewicht“ zeigte sich ein gleichgerichteter signifikanter Effekt zugunsten von Edoxaban.

Für das Merkmal „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ wird kein Unterschied für die Subgruppen angenommen, da ein Hinweis auf eine Interaktion nur bei der absoluten Risikoreduktion beobachtet werden konnte.

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Hinsichtlich des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion für die Merkmale „Region“ (HR: p = 0,08; RR: p = 0,09; OR: p = 0,08; ARR: p = 0,06), „Körpergewicht“ (HR: p = 0,13; RR: p = 0,09; OR: p = 0,09; ARR: p = 0,07), „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (HR: p = 0,17; RR: p = 0,18; OR: p = 0,16; ARR: p = 0,10). sowie die „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (HR: p = 0,06). Belege für eine Interaktion fanden sich hingegen bei den Merkmalen „Geschlecht“ (HR: p = 0,02; RR: p = 0,01; OR: p = 0,02; ARR: p = 0,04) und „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (RR: p = 0,04; OR: p = 0,04; ARR: p = 0,03).

In den Subgruppenanalysen zu den Merkmalen „Geschlecht“, „Region“, „Körpergewicht“, „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ sowie „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ erwies sich Edoxaban gegenüber Warfarin für männliche Patienten, Patienten außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes und der Schweiz, Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg, bei Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte Krebserkrankung und bei Patienten mit einer Dosisadjustierung als die signifikant überlegene Therapie.

Jegliche Blutung

Bezüglich des Endpunkts „Jegliche Blutung“ ergaben sich für die Merkmale „Alter“ (RR: p = 0,09; OR: p = 0,06), „Geschlecht“ (RR: p = 0,12; OR: p = 0,17), „Region“ (RR: p = 0,15; OR: p = 0,14; ARR: p = 0,12), „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ (OR: p = 0,16; ARR: p = 0,11) und „Kreatinin-Clearance“ (RR: p = 0,11; OR: p = 0,08; ARR: p = 0,05) Hinweise auf eine Effektmodifikation. Für das Merkmal „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (RR: p = 0,05; OR: p = 0,04; ARR: p = 0,03) zeigten sich hingegen Belege für eine Interaktion. Während Edoxaban bei männlichen Patienten und Patienten außerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes und Schweiz dem Vergleichsarm signifikant überlegen war, zeigten die Subgruppen „Alter“ und „Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung“ einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Edoxaban. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min und > 50 ml/min bis < 80 ml/min war Edoxaban einer Behandlung mit Warfarin signifikant überlegen. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 80 ml/min lag kein signifikantes Ergebnis vor. Auch die Subgruppenausprägungen „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ ergaben ein signifikant positives Ergebnis zugunsten der Edoxaban-Behandlung.

Unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ konnten Hinweise auf eine Interaktion für das Merkmal „Diagnose bei Vorstellung“ (RR: p = 0,12; ARR: p = 0,15) identifiziert werden. Anhand der Subgruppenanalyse konnte festgestellt werden, dass innerhalb der Ausprägungen nur die Patienten mit einer isolierten tiefen Venenthrombose ein signifikant niedrigeres Risiko unter Edoxaban zeigten ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ konnten keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Therapieabbruch aufgrund von UE

In Bezug auf den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ fanden sich Hinweise auf eine Effektmodifikation für die Merkmale „Region“ (RR: p = 0,18; OR: p = 0,18; ARR: p = 0,16), „Diagnose bei Vorstellung“ (RR: p = 0,13; OR: p = 0,13; ARR: p = 0,13) sowie „Körpergewicht“ (RR: p = 0,17; OR: p = 0,16; ARR: p = 0,14) und „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ (RR: p = 0,20; OR: p = 0,20; ARR: p = 0,17). Alle Subgruppenkategorien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ konnten keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion beobachtet werden.

Zusammenfassung Subgruppenebene

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 Subgruppenanalysen eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Für das Merkmal „Geschlecht“ zeigten sich bei sieben von 26 Endpunkten Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion. Bei den Endpunkten „VTE-bedingte Mortalität“ und „Tiefe Venenthrombose“ konnte kein signifikanter Effekt bei den Subgruppenausprägungen „männlich“ und „weiblich“ festgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten sich hingegen bei der Subgruppenausprägung „männlich“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“.

Im Gegensatz zur Merkmalsausprägung „männlich“ werden bei der Merkmalsausprägung „weiblich“ vaginale Blutungen erfasst, die als erstes Ereignis in die Endpunkte „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ eingehen können. Vaginale Blutungen traten bei insgesamt 9,4 % aller Frauen in der HOKUSAI-VTE-Studie auf (Durchschnittsalter Frauen im Edoxaban-Behandlungsarm: 56,6 Jahre) und stellten somit bezogen auf die Merkmalsausprägung „weiblich“ sowie bezogen auf die gesamte Studienpopulation eines der häufigsten Blutungsereignisse im Edoxaban-Behandlungsarm dar, was ein möglicher Erklärungsansatz für die Effektmodifikation innerhalb des Merkmals „Geschlecht“ ist. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014] Daher wird eine Übertragbarkeit der für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf das Merkmal „Geschlecht“ angenommen.

Das Merkmal „Region“ wies insgesamt sieben Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten auf. Bei den Endpunkten „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht tödlicher Schlaganfall“ und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Subgruppenausprägungen „Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ und „Rest“ festzustellen. Die Merkmalsausprägung „Rest“ wies im Gegensatz zur Merkmalsausprägung „europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie dem Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban auf. Ein Zusammenhang mit Unterschieden in den INR-Einstellungen der Warfarin-Patienten in den einzelnen Regionen ist denkbar, sodass von einer Übertragbarkeit der für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf diese Merkmalsausprägungen ausgegangen wird.

Hinsichtlich des Merkmals „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ zeigten sich acht Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten. Hierbei fällt auf, dass alle Hinweise auf oder Belege für Interaktionen ausschließlich bei Sicherheitsendpunkten auftraten. Bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ waren signifikante Unterschiede ausschließlich innerhalb der Merkmalsausprägung „Dosisadjustierung bei Randomisierung: Ja“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban zu beobachten. Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban einmal täglich wird bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren für ein Blutungsereignis empfohlen: moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ und ≤ 50 ml/min), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg), Begleitmedikation mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol. Diese Dosisreduktion wird empfohlen, um eine erhöhte Edoxaban Plasmakonzentration zu vermeiden und ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko zu verhindern. Im Gegensatz dazu wird die Dosierung bei Vitamin-K-Antagonisten allein über die INR-Einstellung kontrolliert, unabhängig von Komborbidität, Gewicht und Komedikationen. Dies kann die bei dosisadjustierten Patienten beobachtete Überlegenheit der Edoxaban-Therapie gegenüber Warfarin-Patienten hinsichtlich Blutungen erklären.

Tabelle 4-224: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen von HOKUSAI-VTE 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 (*Time-to-Event*- Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	HR = 0,88 [0,51; 1,54], p = 0,67 HR = 1,56 [1,03; 2,35], p = 0,03 HR = 0,85 [0,59; 1,24], p = 0,40	0,09 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,88 [0,52; 1,50], p = 0,64 OR = 0,87 [0,48; 1,57], p = 0,64 ARR = -1,36 [-7,03; 4,31], p = 0,64 RR = 1,56 [1,05; 2,33], p = 0,03 OR = 1,60 [1,05; 2,44], p = 0,03 ARR = 2,38 [0,27; 4,48], p = 0,03 RR = 0,86 [0,59; 1,24], p = 0,41 OR = 0,85 [0,58; 1,25], p = 0,41 ARR = -0,31 [-1,04; 0,42], p = 0,41	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
VTE-bedingte Mortalität			
Geschlecht (*Time-to-Event*-Analyse)	männlich weiblich	HR = 0,50 [0,22; 1,17], p = 0,11 HR = 1,74 [0,86; 3,55], p = 0,12	0,03 (Beleg)
Diagnose bei Vorstellung (*Time-to-Event*-Analyse)	LE ± TVT nur TVT	HR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 HR = 1,87 [0,83; 4,19], p = 0,13	0,05 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	männlich weiblich	RR = 1,75 [0,86; 3,54], p = 0,12 OR = 1,75 [0,86; 3,57], p = 0,12 ARR = 0,38 [-0,10; 0,85], p = 0,12 RR = 0,50 [0,22; 1,17], p = 0,11 OR = 0,50 [0,21; 1,17], p = 0,11 ARR = -0,45 [-0,99; 0,09], p = 0,10	RR = 0,02 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse)	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 OR = 0,64 [0,31; 1,31], p = 0,22 ARR = -0,41 [-1,06; 0,24], p = 0,22 RR = 1,88 [0,84; 4,21], p = 0,13 OR = 1,89 [0,84; 4,24], p = 0,12 ARR = 0,32 [-0,08; 0,72], p = 0,12	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,05 (Beleg) ARR = 0,06 (Hinweis)
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)			
Alter (*Time-to-Event*- Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,99 HR = 0,52 [0,27; 1,00], p = 0,05	0,05 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-Event*- Analyse)	ja nein	HR = 0,53 [0,28; 1,00], p = 0,05 HR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,97	0,07 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (*Time-to-Event*-Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	HR = 0,38 [0,15; 0,96], p = 0,04 HR = 0,66 [0,39; 1,09], p = 0,10 HR = 1,05 [0,78; 1,40], p = 0,77	0,06 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,00 [0,78; 1,28], p = 0,98 OR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,98 ARR = -0,01 [-0,84; 0,82], p = 0,98 RR = 0,50 [0,27; 0,95], p = 0,04 OR = 0,49 [0,26; 0,95], p = 0,03 ARR = -2,44 [-4,66; -0,22], p = 0,03	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,05 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,52 [0,28; 0,97], p = 0,04 OR = 0,50 [0,26; 0,97], p = 0,04 ARR = -3,41 [-6,56; -0,26], p = 0,03 RR = 1,00 [0,78; 1,28], p = 0,99 OR = 1,00 [0,77; 1,29], p = 0,99 ARR = -0,01 [-0,80; 0,78], p = 0,99	RR = 0,05 (Hinweis) OR = 0,05 (Hinweis) 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 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,40 [0,16; 1,01], p = 0,05 OR = 0,38 [0,15; 1,00], p = 0,05 ARR = -3,96 [-7,78; -0,13], p = 0,04 RR = 0,65 [0,39; 1,07], p = 0,09 OR = 0,64 [0,38; 1,07], p = 0,09 ARR = -1,49 [-3,19; 0,21], p = 0,09 RR = 1,05 [0,79; 1,39], p = 0,76 OR = 1,05 [0,78; 1,41], p = 0,76 ARR = 0,15 [-0,78; 1,08], p = 0,76	RR = 0,05 (Hinweis) OR = 0,05 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose (Time-to-Event-Analyse)			
Alter (*Time-to-Event*-Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 1,05 [0,75; 1,47], p = 0,77 HR = 0,41 [0,17; 0,98], p = 0,05	0,04 (Beleg)
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 1,05 [0,76; 1,46], p = 0,77 OR = 1,05 [0,75; 1,47], p = 0,77 ARR = 0,09 [-0,54; 0,73], p = 0,77 RR = 0,40 [0,17; 0,96], p = 0,04 OR = 0,39 [0,16; 0,96], p = 0,04 ARR = -1,86 [-3,58; -0,14], p = 0,03	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Tiefe Venenthrombose			
Geschlecht (*Time-to-Event*-Analyse)	männlich weiblich	HR = 1,05 [0,68; 1,62], p = 0,83 HR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13	0,18 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-Event*-Analyse)	ja nein	HR = 0,43 [0,15; 1,25], p = 0,12 HR = 0,96 [0,67; 1,39], p = 0,84	0,15 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	männlich weiblich	RR = 1,05 [0,68; 1,61], p = 0,83 OR = 1,05 [0,68; 1,62], p = 0,83 ARR = 0,08 [-0,66; 0,82], p = 0,83 RR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13 OR = 0,65 [0,37; 1,14], p = 0,13 ARR = -0,61 [-1,39; 0,17], p = 0,13	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,21

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,43 [0,15; 1,21], p = 0,11 OR = 0,42 [0,15; 1,22], p = 0,11 ARR = -1,72 [-3,76; 0,32], p = 0,10 RR = 0,96 [0,67; 1,38], p = 0,84 OR = 0,96 [0,67; 1,39], p = 0,84 ARR = -0,06 [-0,61; 0,50], p = 0,84	RR = 0,14 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)
Nicht tödlicher Schlaganfall			
Region (*Time-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,16 [0,54; 2,50], p = 0,71 HR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10	0,18 (Hinweis)
Region (dichotome-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,16 [0,54; 2,50], p = 0,71 OR = 1,16 [0,54; 2,52], p = 0,71 ARR = 0,11 [-0,44; 0,65], p = 0,71 RR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10 OR = 0,57 [0,29; 1,12], p = 0,10 ARR = -0,42 [-0,93; 0,08], p = 0,10	RR = 0,17 (Hinweis) OR = 0,17 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Nicht tödlicher Myokardinfarkt			
Region (*Time-to-Event*-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,63 [0,25; 1,63], p = 0,34 HR = 1,75 [0,74; 4,17], p = 0,20	0,12 (Hinweis)
Region (dichotome-Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,63 [0,25; 1,63], p = 0,34 OR = 0,63 [0,24; 1,63], p = 0,34 ARR = -0,22 [-0,68; 0,23], p = 0,34 RR = 1,76 [0,74; 4,20], p = 0,20 OR = 1,77 [0,74; 4,22], p = 0,20 ARR = 0,26 [-0,13; 0,66], p = 0,19	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,11 (Hinweis) ARR = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Größere Blutung			
Dosisadjustierung bei Randomisierung (Dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,38; 1,23], p = 0,20 OR = 0,67 [0,37; 1,24], p = 0,20 ARR = -1,16 [-2,93; 0,61], p = 0,20 RR = 1,08 [0,75; 1,57], p = 0,68 OR = 1,08 [0,74; 1,58], p = 0,68 ARR = 0,13 [-0,47; 0,73], p = 0,68	RR = 0,19 (Hinweis) OR = 0,19 (Hinweis) ARR = 0,17 (Hinweis)
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)			
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,76 [0,40; 1,43], p = 0,40 HR = 1,31 [0,85; 2,01], p = 0,22	0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,76 [0,41; 1,42], p = 0,38 OR = 0,75 [0,40; 1,43], p = 0,38 ARR = -0,74 [-2,41; 0,92], p = 0,38 RR = 1,30 [0,85; 2,00], p = 0,22 OR = 1,31 [0,85; 2,02], p = 0,22 ARR = 0,33 [-0,20; 0,86], p = 0,22	RR = 0,16 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,23
Größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 1,04 [0,61; 1,77], p = 0,88 HR = 0,48 [0,27; 0,88], p = 0,02	0,06 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,35 [0,13; 0,96], p = 0,04 HR = 0,86 [0,56; 1,33], p = 0,50	0,10 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 1,04 [0,62; 1,76], p = 0,88 OR = 1,04 [0,61; 1,78], p = 0,88 ARR = 0,06 [-0,76; 0,88], p = 0,88 RR = 0,48 [0,27; 0,88], p = 0,02 OR = 0,48 [0,26; 0,88], p = 0,02 ARR = -0,72 [-1,30; -0,14], p = 0,01	RR = 0,06 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung	ja	RR = 0,35 [0,13; 0,94], p = 0,04 OR = 0,34 [0,12; 0,94], p = 0,04	RR = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
(dichotome Analyse)	nein	ARR = -2,49 [-4,71; -0,28], p = 0,03 RR = 0,86 [0,56; 1,32], p = 0,50 OR = 0,86 [0,56; 1,33], p = 0,50 ARR = -0,16 [-0,64; 0,31], p = 0,50	OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Größere gastrointestinale Blutung			
Alter (*Time-to-event* Analyse)	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR = 2,20 [1,08; 4,49], p = 0,03 HR = 0,79 [0,29; 2,14], p = 0,64	0,09 (Hinweis)
Alter (dichotome Analyse)	> 75 Jahre ≥ 75 Jahre	RR = 2,19 [1,08; 4,47], p = 0,03 OR = 2,20 [1,08; 4,50], p = 0,03 ARR = 0,37 [0,04; 0,69], p = 0,03 RR = 0,76 [0,28; 2,01], p = 0,58 OR = 0,75 [0,28; 2,04], p = 0,58 ARR = -0,40 [-1,82; 1,01], p = 0,58	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,30
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,84 [0,28; 2,49], p = 0,75 OR = 0,84 [0,28; 2,51], p = 0,75 ARR = -0,16 [-1,13; 0,82], p = 0,75 RR = 1,93 [0,99; 3,77], p = 0,05 OR = 1,94 [0,99; 3,80], p = 0,05 ARR = 0,36 [0,001; 0,71], p = 0,05	RR = 0,20 (Hinweis) OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,33
Klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,99 [0,81; 1,20], p = 0,89 HR = 0,72 [0,58; 0,89], p = 0,002	0,03 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,03 [0,82; 1,29], p = 0,83 HR = 0,75 [0,62; 0,90], p = 0,003	0,04 (Beleg)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,66 [0,46; 0,97], p = 0,03 HR = 0,89 [0,76; 1,04], p = 0,14	0,16 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung	ja	HR = 0,66 [0,48; 0,92], p = 0,01	0,10 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
(*Time-to-event* Analyse)	nein	HR = 0,90 [0,77; 1,06], p = 0,21	
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,99 [0,83; 1,20], p = 0,95 OR = 0,99 [0,81; 1,23], p = 0,95 ARR = -0,06 [-2,14; 2,01], p = 0,95 RR = 0,73 [0,60; 0,90], p = 0,003 OR = 0,71 [0,57; 0,89], p = 0,003 ARR = -2,30 [-3,80; -0,80], p = 0,003	RR = 0,03 (Beleg) OR = 0,03 (Beleg) ARR = 0,09 (Hinweis)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,03 [0,82; 1,28], p = 0,82 OR = 1,03 [0,81; 1,31], p = 0,82 ARR = 0,21 [-1,57; 1,99], p = 0,82 RR = 0,77 [0,64; 0,92], p = 0,003 OR = 0,75 [0,61; 0,91], p = 0,003 ARR = -2,56 [-4,27; -0,85], p = 0,003	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,68 [0,46; 0,99], p = 0,04 OR = 0,65 [0,43; 0,99], p = 0,04 ARR = -3,74 [-7,32; -0,15], p = 0,04 RR = 0,89 [0,77; 1,04], p = 0,14 OR = 0,88 [0,75; 1,04], p = 0,14 ARR = -1,01 [-2,32; 0,31], p = 0,14	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,69 [0,49; 0,98], p = 0,04 OR = 0,65 [0,44; 0,97], p = 0,04 ARR = -5,39 [-10,39; -0,39], p = 0,04 RR = 0,90 [0,77; 1,04], p = 0,16 OR = 0,89 [0,76; 1,05], p = 0,16 ARR = -0,91 [-2,17; 0,35], p = 0,16	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,16 (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 > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80- ml/min	RR = 0,64 [0,39; 1,07], p = 0,09 OR = 0,61 [0,34; 1,07], p = 0,09 ARR = -5,31 [-11,30; 0,69], p = 0,08 RR = 0,77 [0,58; 1,01], p = 0,06 OR = 0,74 [0,54; 1,01], p = 0,06 ARR = -2,69 [-5,49; 0,11], p = 0,06 RR = 0,93 [0,78; 1,11], p = 0,43 OR = 0,93 [0,77; 1,12], p = 0,43 ARR = -0,59 [-2,05; 0,87], p = 0,43	RR = 0,25 OR = 0,24 ARR = 0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,50; 0,92], p = 0,01 OR = 0,65 [0,46; 0,91], p = 0,01 ARR = -4,06 [-7,21; -0,91], p = 0,01 RR = 0,91 [0,78; 1,07], p = 0,26 OR = 0,91 [0,77; 1,07], p = 0,26 ARR = -0,78 [−2,12; 0,56], p = 0,26	RR = 0,08 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 0,94 [0,76; 1,17], p = 0,60 HR = 0,64 [0,50; 0,83], p = 0,0005	0,02 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 0,98 [0,76; 1,27], p = 0,89 HR = 0,69 [0,56; 0,85], p = 0,0006	0,04 (Beleg)
Körpergewicht (*Time-to-event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,59 [0,37; 0,93], p = 0,02 HR = 0,83 [0,70; 0,99], p = 0,04	0,16 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,59 [0,40; 0,86], p = 0,006 HR = 0,85 [0,71; 1,02], p = 0,09	0,08 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,95 [0,77; 1,17], p = 0,63 OR = 0,95 [0,75; 1,19], p = 0,63 ARR = -0,47 [-2,37; 1,44], p = 0,63 RR = 0,65 [0,51; 0,83], p = 0,001 OR = 0,64 [0,49; 0,82], p = 0,001 ARR = -2,34 [-3,65; -1,03], p < 0,0001	RR = 0,02 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,11 (Hinweis)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,98 [0,77; 1,26], p = 0,89 OR = 0,98 [0,75; 1,28], p = 0,89 ARR = -0,11 [-1,71; 1,49], p = 0,89 RR = 0,70 [0,57; 0,86], p = 0,001 OR = 0,68 [0,55; 0,85], p = 0,001 ARR = -2,66 [-4,19; -1,13], p = 0,001	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,02 (Beleg)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,59 [0,38; 0,91], p = 0,02 OR = 0,56 [0,35; 0,91], p = 0,02 ARR = -3,91 [-7,10; -0,72], p = 0,02 RR = 0,84 [0,71; 1,00], p = 0,05 OR = 0,83 [0,69; 1,00], p = 0,05 ARR = -1,21 [-2,39; -0,02], p = 0,05	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,67 [0,46; 1,00], p = 0,05 OR = 0,64 [0,41; 0,99], p = 0,05 ARR = -4,72 [-9,31; -0,12], p = 0,04 RR = 0,83 [0,70; 0,99], p = 0,04 OR = 0,82 [0,69; 0,99], p = 0,04 ARR = -1,02 [-2,32; -0,07], p = 0,04	RR = 0,33 OR = 0,30 ARR = 0,14 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,59 [0,41; 0,86], p = 0,005 OR = 0,57 [0,38; 0,84], p = 0,005 ARR = -4,01 [-6,77; -1,24], p = 0,005 RR = 0,86 [0,73; 1,03], p = 0,10 OR = 0,85 [0,71; 1,03], p = 0,10 ARR = -1,02 [-2,23; 0,19], p = 0,10	RR = 0,07 (Hinweis) OR = 0,07 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung			
Geschlecht (*Time-to-event* Analyse)	weiblich männlich	HR = 1,02 [0,85; 1,22], p = 0,86 HR = 0,73 [0,60; 0,89], p = 0,002	p = 0,02 (Beleg)
Region (*Time-to-event* Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	HR = 1,01 [0,82; 1,25], p = 0,94 HR = 0,79 [0,67; 0,94], p = 0,007	p = 0,08 (Hinweis)
Körpergewicht (*Time-to-event* Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	HR = 0,67 [0,47; 0,95], p = 0,03 HR = 0,91 [0,79; 1,05], p = 0,19	p = 0,13 (Hinweis)
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,70 [0,50; 0,99], p = 0,04 HR = 0,90 [0,78; 1,05], p = 0,18	p = 0,17 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (*Time-to-event* Analyse)	ja nein	HR = 0,67 [0,50; 0,90], p = 0,008 HR = 0,93 [0,80; 1,08], p = 0,34	0,06 (Hinweis)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 1,02 [0,86; 1,21], p = 0,80 OR = 1,03 [0,84; 1,25], p = 0,80 ARR = 0,29 [-1,93; 2,50], p = 0,80 RR = 0,74 [0,62; 0,90], p = 0,002 OR = 0,72 [0,59; 0,89], p = 0,002 ARR = -2,56 [-4,17; -0,95], p = 0,002	RR = 0,01 (Beleg) OR = 0,02 (Beleg) ARR = 0,04 (Beleg)
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 1,01 [0,82; 1,24], p = 0,93 OR = 1,01 [0,81; 1,27], p = 0,93 ARR = 0,09 [-1,81; 1,98], p = 0,93 RR = 0,81 [0,69; 0,95], p = 0,009 OR = 0,78 [0,65; 0,94], p = 0,009 ARR = -2,46 [-4,29; -0,63], p = 0,009	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,06 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 0,67 [0,48; 0,94], p = 0,02 OR = 0,64 [0,44; 0,93], p = 0,02 ARR = -4,72 [-8,67; -0,77], p = 0,02 RR = 0,92 [0,80; 1,05], p = 0,23 OR = 0,91 [0,78; 1,06], p = 0,23 ARR = -0,86 [-2,27; 0,54], p = 0,23	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,09 (Hinweis) ARR = 0,07 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,72 [0,53; 0,99], p = 0,04 OR = 0,68 [0,46; 0,99], p = 0,04 ARR = -5,55 [-10,88; -0,23], p = 0,04 RR = 0,91 [0,80; 1,05], p = 0,20 OR = 0,90 [0,78; 1,05], p = 0,20 ARR = -0,89 [-2,23; 0,46], p = 0,20	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,10 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,68 [0,52; 0,90], p = 0,007 OR = 0,65 [0,47; 0,89], p = 0,006 ARR = -4,79 [-8,22; -1,37], p = 0,006 RR = 0,94 [0,82; 1,08], p = 0,39 OR = 0,93 [0,80; 1,09], p = 0,39 ARR = -0,62 [-2,05; 0,81], p = 0,39	RR = 0,04 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Jegliche Blutung			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 Jahre ≥75 Jahre	RR = 0,90 [0,83; 0,98], p = 0,01 OR = 0,87 [0,78; 0,97], p = 0,01 ARR = -2,64 [-4,64; -0,64], p = 0,01 RR = 0,76 [0,64; 0,90], p = 0,002 OR = 0,67 [0,52; 0,86], p = 0,002 ARR = -8,93 [-14,47; -3,40], p = 0,002	RR = 0,09 (Hinweis) OR = 0,06 (Hinweis) ARR = 0,04 (Beleg)
Geschlecht (dichotome Analyse)	weiblich männlich	RR = 0,93 [0,84; 1,03], p = 0,14 OR = 0,90 [0,78; 1,04], p = 0,14 ARR = -2,30 [-5,34; 0,74], p = 0,14 RR = 0,82 [0,74; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,78 [0,68; 0,90], p < 0,0001 ARR = -4,28 [-6,65; -1,91], p < 0,0001	RR = 0,12 (Hinweis) OR = 0,17 (Hinweis) ARR = 0,32
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,93 [0,83; 1,04], p = 0,22 OR = 0,91 [0,78; 1,06], p = 0,22 ARR = -1,76 [-4,58; 1,07], p = 0,22 RR = 0,84 [0,76; 0,92], p < 0,0001 OR = 0,78 [0,69; 0,89], p < 0,0001 ARR = -4,76 [-7,30; -2,22], p < 0,0001	RR = 0,15 (Hinweis) OR = 0,14 (Hinweis) ARR = 0,12 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	**Kategorie**	**Edoxaban vs. Warfarin** **Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,78 [0,65; 0,95], p = 0,01 OR = 0,68 [0,51; 0,92], p = 0,01 ARR = -8,72 [-15,46; -1,98], p = 0,01 RR = 0,89 [0,82; 0,96], p = 0,004 OR = 0,86 [0,77; 0,95], p = 0,004 ARR = -2,86 [-4,82; -0,90], p = 0,004	RR = 0,22 OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,10 (Hinweis)
Kreatinin-Clearance (dichotome Analyse)	≤ 50 ml/min > 50 ml/min - < 80 ml/min ≥ 80 ml/min	RR = 0,73 [0,56; 0,95], p = 0,02 OR = 0,62 [0,42; 0,92], p = 0,02 ARR = -10,65 [-19,29; -2,01], p = 0,02 RR = 0,81 [0,70; 0,94], p = 0,004 OR = 0,74 [0,60; 0,91], p = 0,004 ARR = -6,18 [-10,39; -1,98], p = 0,004 RR = 0,92 [0,84; 1,01], p = 0,09 OR = 0,90 [0,80; 1,02], p = 0,09 ARR = -1,97 [-4,23; 0,29], p = 0,09	RR = 0,11 (Hinweis) OR = 0,08 (Hinweis) ARR = 0,05 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 0,75 [0,64; 0,89], p = 0,001 OR = 0,67 [0,53; 0,84], p = 0,001 ARR = -8,13 [-12,78; -3,49], p = 0,001 RR = 0,91 [0,84; 0,99], p = 0,02 OR = 0,88 [0,79; 0,98], p = 0,02 ARR = -2,46 [-4,52 ; -0,40], p = 0,02	RR = 0,05 (Beleg) OR = 0,04 (Beleg) ARR = 0,03 (Beleg)
Unerwünschte Ereignisse			
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,99 [0,96; 1,03], p = 0,77 OR = 0,97 [0,82; 1,15], p = 0,77 ARR = -0,42 [-3,18; 2,34], p = 0,77 RR = 0,95 [0,92; 0,99], p = 0,02 OR = 0,86 [0,77; 0,97], p = 0,02 ARR = -3,18 [-5,78; -0,58], p = 0,02	RR = 0,12 (Hinweis) OR = 0,25 ARR = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt, Subgruppe	Kategorie	Edoxaban vs. Warfarin Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	p-Wert der Interaktion
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Region (dichotome Analyse)	Europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz Rest	RR = 0,89 [0,64; 1,22], p = 0,46 OR = 0,88 [0,63; 1,23], p = 0,46 ARR = -0,48 [-1,74; 0,79], p = 0,46 RR = 1,17 [0,92; 1,50], p = 0,21 OR = 1,18 [0,91; 1,54], p = 0,21 ARR = 0,82 [-0,45; 2,09], p = 0,21	RR = 0,18 (Hinweis) OR = 0,18 (Hinweis) ARR = 0,16 (Hinweis)
Diagnose bei Vorstellung (dichotome Analyse	LE ± TVT nur TVT	RR = 0,88 [0,65; 1,19], p = 0,41 OR = 0,87 [0,63; 1,21], p = 0,41 ARR = -0,61 [-2,04; 0,83], p = 0,41 RR = 1,20 [0,93; 1,55], p = 0,17 OR = 1,21 [0,92; 1,58], p = 0,17 ARR = 0,83 [-0,34; 1,99], p = 0,17	RR = 0,13 (Hinweis) OR = 0,13 (Hinweis) ARR = 0,13 (Hinweis)
Körpergewicht (dichotome Analyse)	≤ 60 kg > 60 kg	RR = 1,38 [0,90; 2,12], p = 0,14 OR = 1,42 [0,89; 2,26], p = 0,14 ARR = 2,42 [-0,79; 5,63], p = 0,14 RR = 0,98 [0,79; 1,23], p = 0,88 OR = 0,98 [0,78; 1,24], p = 0,88 ARR = -0,07 [-1,00; 0,85], p = 0,88	RR = 0,17 (Hinweis) OR = 0,16 (Hinweis) ARR = 0,14 (Hinweis)
Dosisadjustierung bei Randomisierung (dichotome Analyse)	ja nein	RR = 1,28 [0,90; 1,83], p = 0,17 OR = 1,31 [0,89; 1,93], p = 0,17 ARR = 1,92 [-0,84; 4,67], p = 0,17 RR = 0,97 [0,77; 1,23], p = 0,79 OR = 0,97 [0,76; 1,24], p = 0,79 ARR = -0,13 [-1,05; 0,80], p = 0,79	RR = 0,20 (Hinweis) OR = 0,20 (Hinweis) ARR = 0,17 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, n. b. = nicht berechenbar, 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 einer dokumentierten tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie, erfolgte auf Basis einer randomisierten kontrollierten, ereignisgesteuerten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Parallelgruppenstudie (HOKUSAI-VTE) im *Double-dummy*-Design mit einer Patientenbasis von insgesamt 8.292 Patienten.

Studienpopulationsebene (= Zulassungspopulationsebene)

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin konnten für die Endpunkte „Intrakranielle größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“, „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie für den Sicherheitsendpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ gezeigt werden. Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Warfarin. Bei den weiteren Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Intrakranielle größere Blutung

Bei Betrachtung des Endpunkts „Intrakranielle größere Blutung“ erwies sich Edoxaban mit einem *Hazard Ratio* von 0,46 (95 %-KI [0,22; 0,96], p = 0,04) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis konnte auf Basis der dichotomen Datenauswertung bestätigt werden (RR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03; OR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03; ARR = -0,29 (95 %-KI [-0,56; -0,02]), p = 0,03).

Klinisch relevante nicht größere Blutung

Für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“ konnte für Patienten unter Behandlung mit Edoxaban ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Das *Hazard Ratio* betrug 0,85 (95 %-KI [0,74; 0,98], p = 0,03). Ein klinisch bedeutsamer Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch bei der Berechnung des relativen Risikos (RR = 0,86 (95 %-KI [0,75; 0,99]), p = 0,03), des *Odds Ratios* (OR = 0,85 (95 %-KI [0,73; 0,99]), p = 0,03) und der absoluten Risikoreduktion (ARR = -1,35 (95 –KI [-2,59; -0,11]), p = 0,03).

Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

In der vorliegenden Studie zum Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin traten in der Edoxaban-Behandlungsgruppe circa 1,6 % weniger klinisch relevante nicht größere nicht

gastrointestinale Blutungen auf (ARR = -1,55 (95 %-KI [-2,66; -0,44]), p = 0,006). Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban konnte auch hinsichtlich der weiteren Effektmaße gezeigt werden (HR = 0,80 (95 %-KI [0,68; 0,94]), p = 0,006; RR = 0,80 (95 %-KI [0,69; 0,94]), p = 0,006; OR = 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,94]), p = 0,006).

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Bei der Untersuchung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ ergab sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten mit einer Warfarin-Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,87 (95 %-KI [0,76; 0,99]) mit einem p-Wert von p = 0,04. Der Behandlungsunterschied konnte im Rahmen der dichotomen Datenauswertung bestätigt werden (RR = 0,88 (95 %-KI [0,775; 0,998]), p = 0,0458; OR = 0,87 (95 %-KI [0,752; 0,997]), p = 0,0458; ARR = -1,35 (95 %-KI [-2,67; -0,03]), p = 0,0458).

Jegliche Blutung

Der Vorteil von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf die Blutungsereignisse schlägt sich auch im Endpunkt „Jegliche Blutung“ nieder. Unter der Behandlung mit Edoxaban ist das Risiko um knapp 3,5 % (ARR = -3,45 (95 %-KI [-5,34; -1,56]), p = 0,0004) gesenkt, eine Blutung zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte anhand des relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]), p = 0,0004) und des *Odds Ratios* (OR = 0,84 (95 %-KI [0,76; 0,92]), p = 0,0004) bestätigt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Vergleich zwischen Edoxaban und Warfarin zeigte hinsichtlich des Sicherheitsendpunkts „Unerwünschte Ereignisse“, in denen die Blutungsereignisse nicht miterfasst wurden, einen signifikanten Unterschied zugunsten von Edoxaban (RR = 0,97 (95 %-KI [0,946; 0,997]), p = 0,0312; OR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,99]), p = 0,03; ARR = -2,11 (95 %-KI [-4,04; -0,19]), p = 0,03). Auch auf Ebene der *System Organ Classes* und *Preferred Terms* sowie bei unerwünschten Ereignissen nach adjudizierten Blutungsereignissen fanden sich Unterschiede, die im Folgenden dargestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) sowie adjudizierte Blutungsereignisse nach SmPC

Kutane Weichteilgewebsblutung: Unter der Behandlung mit Edoxaban traten insgesamt signifikant weniger kutane Weichteilgewebsblutungen (6,9 % Edoxaban vs. 10,9 % Warfarin) (RR = 0,64 (95 %-KI [0,55; 0,73]), p < 0,0001; OR = 0,61 (95 %-KI [0,52; 0,71]), p < 0,0001; ARR = -3,95 (95 %-KI [-5,17; -2,72]), p < 0,0001) wie auch weniger größere oder klinisch relevante nicht größere (RR = 0,48 (95 %-KI [0,33; 0,70]), p < 0,0001; OR = 0,48 (95 %-KI [0,33; 0,70]), p < 0,0001; ARR = -1,04 (95 %-KI [-1,57; -0,52]), p < 0,0001) kutane Weichteilgewebsblutungen (1,0 % Edoxaban vs. 2,0 % Warfarin) auf als unter der Therapie mit Warfarin.

Makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung: In der vorliegenden Studie entwickelten 2,5 % (104/4.118) der Patienten unter der Therapie mit Edoxaban versus 3,3 % (135/4.122) der Patienten im Warfarin-Arm eine makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung. Alle drei Effektmaße zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Edoxaban

(RR = 0,77 (95 %-KI [0,60; 0,99]), p = 0,04; OR = 0,77 (95 %-KI [0,59; 0,99]), p = 0,04; ARR = -0,75 (95 %-KI [-1,47; -0,03]), p = 0,04). Ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch für die größere oder klinisch relevante nicht größere makroskopische Hämaturie/urethrale Blutung (RR = 0,71 (95 %-KI [0,54; 0,94]), p = 0,01; OR = 0,71 (95 %-KI [0,53; 0,93]), p = 0,01; ARR = -0,85 (95 %-KI [-1,52; -0,17], p = 0,01).

Vaginale Blutung: Insgesamt traten bei den Patienten unter Edoxaban (9,4 %) verglichen mit den Patienten unter Warfarin-Behandlung (7,4 %) signifikant mehr vaginale Blutungen auf (RR = 1,28 (95 %-KI [1,02; 1,59]), p = 0,03; OR = 1,30 (95 %-KI [1,03; 1,66]), p = 0,03; ARR = 2,02 (95 %-KI [0,20; 3,85]), p = 0,03). Dasselbe Ergebnis zeigte sich auf Ebene der größeren oder klinisch relevanten nicht größeren vaginalen Blutungen (4,8 % Edoxaban vs. 3,2 % Warfarin) (RR = 1,48 (95 %-KI [1,07; 2,06]), p = 0,02; OR = 1,50 (95 %-KI [1,07; 2,12]), p = 0,02; ARR = 1,55 (95 %-KI [0,26; 2,84]), p = 0,02).

Blutung an der Punktionsstelle: Die Auswertungen der Daten zeigten für jegliche Blutungsereignisse an der Punktionsstelle ein um circa 1,2 % höheres Risiko der (NM) Heparin/Warfarin-Patienten im Vergleich zu den (NM) Heparin/Edoxaban-Patienten (ARR = -1,16 (95 %-KI [-1,79; -0,54]), p = 0,0002). Das Relative Risiko (RR = 0,57 (95 %-KI [0,42; 0,78]), p = 0,0002) sowie das *Odds Ratio* (OR = 0,57 (95 %-KI [0,41; 0,77]), p = 0,0002) bestätigten dieses Ergebnis.

Gefäßerkrankungen (SOC): Im Vergleich zu den Patienten der Warfarin-Behandlungsgruppe traten bei den Patienten unter Edoxaban 1,6 % (ARR = -1,62 (95 %-KI [-2,82; -0,42], p = 0,008) weniger Gefäßerkrankungen auf. Die statistische Signifikanz zugunsten von Edoxaban konnte auch anhand des relativen Risikos (RR = 0,83 (95 %-KI [0,72; 0,95]), p = 0,008) und des *Odds Ratios* (OR = 0,81 (95 %-KI [0,69; 0,95]), p = 0,008) gezeigt werden. Unterschiede auf Ebene der *Preferred Terms* zeigten sich zwischen den Behandlungen unter anderem hinsichtlich der Ereignisse „Bluthochdruck“, „tiefe Venenthrombose“, „Atherosklerose“ und „Hämatome“.

Untersuchungen (SOC): Unter der Behandlung mit Edoxaban waren insgesamt signifikant weniger Untersuchungen notwendig als unter der Behandlung mit Warfarin. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug circa 6 % (ARR = -6,10 (95 %-KI [-7,78; -4,42]), p < 0,0001). Bekräftigt wurde dieses Ergebnis durch die weiteren Effektmaße (RR = 0,72 (95 %-KI [0,66; 0,79]), p < 0,0001; OR = 0,67 (95 %-KI [0,60; 0,75]), p < 0,0001). Innerhalb der Untersuchungen zeigten sich insbesondere Unterschiede für die *Preferred Terms* „Kreatinin-phosphokinase im Blut erhöht“, „*International Normalized Ratio* erhöht“, „Transaminasen erhöht“ und „Bilirubinwert im Blut erhöht“. Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch hinsichtlich der Untersuchungen, für die eine weitere Diagnose im Krankenhaus notwendig war. Edoxaban senkte das Risiko bei schwerwiegenden Fällen um gut 1,5 % (ARR = -1,53 (95 %-KI [-2,04; -1,01]), p < 0,0001) im Vergleich zur Vergleichstherapie. Eine statistische Signifikanz konnte auch für das Relative Risiko (RR = 0,31 (95 %-KI [0,20; 0,47]), p < 0,0001) sowie die *Odds Ratio* (OR = 0,30 (95 %-KI [0,20; 0,46]), p < 0,0001) beobachtet werden. Hauptsächliche Unterschiede ergaben sich für den *Preferred Term* „*International Normalized Ratio* erhöht“.

International Normalized Ratio erhöht (PT): Eine Behandlung mit Warfarin zeigte im Vergleich zur Behandlung mit Edoxaban ein um 7,3 % höheres Risiko eine erhöhte *International Normalized Ratio* aufzuweisen (ARR = -7,28 (95 %-KI [-8,17; -6,39]), p < 0,0001; RR = 0,12 (95 %-KI [0,08; 0,16]), p < 0,0001; OR = 0,11 (95 %-KI [0,08; 0,15]), p < 0,0001). Dieses signifikante Ergebnis zugunsten von Edoxaban ergab sich auch hinsichtlich von schwerwiegenden Erhöhungen des INR-Wertes (RR = 0,16 (95 %-KI [0,09; 0,29]), p < 0,0001; OR = 0,15 (95 %-KI [0,08; 0,28]), p < 0,0001; ARR = -1,58 (95 %-KI [-2,02; -1,13]), p < 0,0001). 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.

Erkrankung des Nervensystems (SOC): Insgesamt erlitten 1,2 % (50/4.118) der Patienten unter der Therapie mit Edoxaban versus 0,8 % (32/4.122) der Patienten im Warfarin-Arm eine Erkrankung des Nervensystems. Das Risiko war für Patienten der Edoxaban-Behandlungsgruppe um circa 0,4 % signifikant erhöht (ARR = 0,44 (95 %-KI [0,01; 0,87]), p = 0,04). Dieses Ergebnis wurde durch die weiteren Effektmaße bestätigt (RR = 1,56 (95 %-KI [1,01; 2,43]), p = 0,04; OR = 1,57 (95 %-KI [1,01; 2,45]), p = 0,04). Unterschiede in der Häufigkeit zeigten sich zum Beispiel beim *Preferred Term* „Ohnmacht“ (0,3 % vs. 0,1 %).

Für keinen der weiteren individuellen Ereignisse „Epistaxis“, „Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt“, „Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt“, „Mund-/Pharynxblutung“, „Anämie“, „Ausschlag“, „abnormaler Leberfunktionstest“, „Übelkeit“, „erhöhter Bilirubinwert im Blut“, „erhöhte Gamma-Glutamyltransferase“ und „Juckreiz“ ließ sich ein signifikanter Behandlungsunterschied nachweisen.

Subgruppenebene

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 Subgruppenanalysen eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Für das Merkmal „Geschlecht“ zeigten sich bei sieben von 26 Endpunkten Hinweise auf bzw. Belege für eine Interaktion. Bei den Endpunkten „VTE-bedingte Mortalität“ und „Tiefe Venenthrombose“ konnte kein signifikanter Effekt bei den Subgruppenausprägungen „männlich“ und „weiblich“ festgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten sich hingegen bei der Subgruppenausprägung „männlich“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“.

Im Gegensatz zur Merkmalsausprägung „männlich“ werden bei der Merkmalsausprägung „weiblich“ vaginale Blutungen erfasst, die als erstes Ereignis in die Endpunkte „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“, „Größere nicht gastrointestinale Blutung“ und „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ eingehen können. Vaginale Blutungen traten bei insgesamt 9,4 % aller Frauen in der HOKUSAI-VTE-Studie auf (Durchschnittsalter der Frauen im Edoxaban-Behandlungsarm: 56,6 Jahre) und stellten somit bezogen auf die Merkmalsausprägung „weiblich“ sowie bezogen auf die gesamte Studienpopulation eines der häufigsten Blutungsereignisse im Edoxaban-Behandlungsarm dar, was ein möglicher Erklärungsansatz für die Effektmodifikation innerhalb des Merkmals „Geschlecht“ ist. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014] Daher wird eine Übertragbarkeit der für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf das Merkmal „Geschlecht“ angenommen.

Das Merkmal „Region“ wies insgesamt sieben Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten auf. Bei den Endpunkten „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „Nicht tödlicher Schlaganfall“ und „Therapieabbruch aufgrund von UE“ war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis der Subgruppenausprägungen „europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ und „Rest“ festzustellen. Die Merkmalsausprägung „Rest“ wies im Gegensatz zur Merkmalsausprägung „europäischer Wirtschaftsraum + Schweiz“ bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie dem Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban auf. Ein Zusammenhang mit Unterschieden in den INR-Einstellungen der Warfarin-Patienten in den einzelnen Regionen ist denkbar, sodass von einer Übertragbarkeit der für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse auf diese Merkmalsausprägungen ausgegangen wird.

Hinsichtlich des Merkmals „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ zeigten sich acht Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten. Hierbei fällt auf, dass alle Hinweise auf oder Belege für Interaktionen ausschließlich bei Sicherheitsendpunkten auftraten. Bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ waren signifikante Unterschiede ausschließlich innerhalb der Merkmalsausprägung „Dosisadjustierung bei Randomisierung: Ja“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban zu beobachten. Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban einmal täglich wird bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren für ein Blutungsereignis empfohlen: moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ und ≤ 50 ml/min), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg), Begleitmedikation mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Diese Dosisreduktion wird empfohlen, um eine erhöhte Edoxaban Plasmakonzentration zu vermeiden und ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko zu verhindern. Im Gegensatz dazu wird die Dosierung bei Vitamin-K-Antagonisten allein über die INR-Einstellung kontrolliert, unabhängig von Komborbidität, Gewicht und Komedikationen. Dies kann die bei dosisadjustierten Patienten beobachtete Überlegenheit der Edoxaban-Therapie gegenüber Warfarin-Patienten hinsichtlich Blutungen erklären.

Tabelle 4-225: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35]	p = 0,63
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35] 1,07 [0,84; 1,36] 0,20 [-0,56; 0,96]	p = 0,61 p = 0,61 p = 0,61
Kardiovaskuläre Mortalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,15 [0,55; 2,42]	p = 0,71
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,16 [0,55; 2,43] 1,16 [0,55; 2,43] 0,05 [-0,20; 0,30]	p = 0,70 p = 0,70 p = 0,70
VTE-bedingte Mortalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74]	p = 0,90
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74] 1,04 [0,62; 1,75] 0,03 [-0,33; 0,38]	p = 0,89 p = 0,89 p = 0,89

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Tödliche Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65]	p = 0,32
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65] 0,60 [0,22; 1,65] -0,10 [-0,29; 0,09]	p = 0,32 p = 0,32 p = 0,32
Morbidität					
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14]	p = 0,40
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,91 [0,72; 1,14] 0,90 [0,71; 1,15] -0,33 [-1,11; 0,44]	p = 0,40 p = 0,40 p = 0,40
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) – Auswertung in der mITT-Population					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,70; 1,13]	p = 0,34
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,71; 1,12] 0,89 [0,70; 1,13] -0,39 [-1,16; 0,39]	p = 0,33 p = 0,33 p = 0,33

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25]	p = 0,58
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25] 0,92 [0,67; 1,25] -0,17 [-0,76; 0,43]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59
Tiefe Venenthrombose					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23]	p = 0,44
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23] 0,87 [0,62; 1,23] -0,21 [-0,76; 0,33]	p = 0,44 p = 0,44 p = 0,44
Nicht tödlicher Schlaganfall					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27]	p = 0,31
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27] 0,77 [0,47; 1,28] -0,19 [−0,56; 0,18]	p = 0,31 p = 0,31 p = 0,31
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b.	n. b.
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Nicht tödlicher Myokardinfarkt					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,10 [0,59; 2,05]	p = 0,75
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,11 [0,60; 2,06] 1,11 [0,59; 2,06] 0,05 [-0,25; 0,35]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,84; 1,21]	p = 0,93
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,85; 1,21] 1,01 [0,84; 1,22] 0,06 [-0,93; 1,04]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,60; 1,19]	p = 0,34
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,61; 1,19] 0,85 [0,60; 1,19] -0,26 [-0,80; 0,28]	p = 0,34 p = 0,34 p = 0,34

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Sicherheit					
Größere Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31]	p = 0,75
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,70; 1,30] 0,95 [0,69; 1,31] -0,10 [-0,68; 0,50]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75
Intrakranielle größere Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,46 [0,22; 0,96]	p = 0,04
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,45 [0,22; 0,96] 0,45 [0,22; 0,96] -0,29[-0,56; -0,02]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57]	p = 0,58
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,77; 1,56] 1,10 [0,77; 1,58] 0,15 [-0,38; 0,67]	p = 0,58 p = 0,58 p = 0,58
Größere nicht gastrointestinale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08]	p = 0,12
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08] 0,73 [0,49; 1,08] -0,39 [-0,87; 0,10]	p = 0,11 p = 0,11 p = 0,11

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Größere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,56 [0,89; 2,73]	p = 0,12
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,55 [0,89; 2,72] 1,56 [0,89; 2,73] 0,27 [-0,07; 0,61]	p = 0,12 p = 0,12 p = 0,12
Klinisch relevante nicht größere Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98]	p = 0,03
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,86 [0,75; 0,99] 0,85 [0,73; 0,99] -1,35 [-2,59; -0,11]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03
Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung					
N	**n (%/Jahr)**	**N**	**n (%/Jahr)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,68; 0,94]	p = 0,006
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,69; 0,94] 0,79 [0,67; 0,94] -1,55 [-2,66; -0,44]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,75; 1,36]	p = 0,94
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,76; 1,35] 1,01 [0,75; 1,36] 0,03 [-0,60; 0,66]	p = 0,93 p = 0,93 p = 0,93

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99]	p = 0,04
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,775; 0,998]* 0,87 [0,75; 1,00] *0,87 [0,752; 0,997]* -1,35 [-2,67; -0,03]	p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05
Jegliche Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	993 (24,1)	4.122	1.136 (27,6)	0,87 [0,81; 0,94] 0,84 [0,76; 0,92] -3,45 [-5,34; -1,56]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004
Unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	2.951 (71,7)	4.122	3.041 (73,8)	0,97 [0,95; 1,00] *0,97 [0,946; 0,997]* 0,90 [0,82; 0,99] -2,11 [-4,04; -0,19]	p = 0,03 *p = 0,0312* p = 0,03 p = 0,03
Epistaxis					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	210 (5,1)	4.122	249 (6,0)	0,84 [0,71; 1,01] 0,84 [0,69; 1,01] -0,94 [-1,93; 0,05]	p = 0,06 p = 0,06 p = 0,06

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Epistaxis – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	48 (1,2)	4.122	40 (1,0)	1,20 [0,79; 1,82] 1,20 [0,79; 1,84] 0,20 [-0,25; 0,64]	p = 0,39 p = 0,39 p = 0,39
Untere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	156 (3,8)	4.122	137 (3,3)	1,14 [0,91; 1,43] 1,15 [0,91; 1,45] 0,46[-0,34; 1,26]	p = 0,25 p = 0,25 p = 0,25
Untere gastrointestinale Blutung – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	77 (1,9)	4.122	78 (1,9)	0,99 [0,72; 1,35] 0,99 [0,72; 1,36] -0,02 [-0,61; 0,56]	p = 0,94 p = 0,94 p = 0,94
Obere gastrointestinale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	43 (1,0)	4.122	33 (0,8)	1,30 [0,83; 2,05] 1,31 [0,83; 2,06] 0,24 [-0,17; 0,66]	p = 0,25 p = 0,25 p = 0,25
Obere gastrointestinale Blutung – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	43 (1,0)	4.122	32 (0,8)	1,35 [0,85; 2,12] 1,35 [0,85; 2,14] 0,27 [-0,14; 0,68]	p = 0,20 p = 0,20 p = 0,20

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Mund-/Pharynxblutung					
4.118	153 (3,7)	4.122	174 (4,2)	0,88 [0,71; 1,09] 0,88 [0,70; 1,09] -0,51 [-1,35; 0,34]	p = 0,24 p = 0,24 p = 0,24
Mund-/Pharynxblutung – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	14 (0,3)	4.122	21 (0,5)	0,67 [0,34; 1,31] 0,67 [0,34; 1,31] -0,17 [-0,45; 0,11]	p = 0,24 p = 0,24 p = 0,24
Kutane Weichteilgewebsblutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	285 (6,9)	4.122	448 (10,9)	0,64 [0,55; 0,73] 0,61 [0,52; 0,71] -3,95 [-5,17; -2,72]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Kutane Weichteilgewebsblutung – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	40 (1,0)	4.122	83 (2,0)	0,48 [0,33; 0,70] 0,48 [0,33; 0,70] -1,04 [-1,57 ; -0,52]	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**
4.118	104 (2,5)	4.122	135 (3,3)	0,77 [0,60; 0,99] 0,77 [0,59; 0,99] -0,75 [-1,47; -0,03]	p = 0,04 p = 0,04 p = 0,04
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**
4.118	86 (2,1)	4.122	121 (2,9)	0,71 [0,54; 0,94] 0,71 [0,53; 0,93] -0,85 [-1,52; -0,17]	p = 0,01 p = 0,01 p = 0,01

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Vaginale Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
1.758	165 (9,4)	1.766	130 (7,4)	1,28 [1,02; 1,59] 1,30 [1,03; 1,66] 2,02 [0,20; 3,85]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03
Vaginale Blutung – größere Blutung oder KRNG Blutung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
1.758	84 (4,8)	1.766	57 (3,2)	1,48 [1,07; 2,06] 1,50 [1,07; 2,12] 1,55 [0,26; 2,84]	p = 0,02 p = 0,02 p = 0,02
Blutung an der Punktionsstelle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	64 (1,6)	4.122	112 (2,7)	0,57 [0,42; 0,78] 0,57 [0,41; 0,77] -1,16 [-1,79; -0,54]	p = 0,0002 p = 0,0002 p = 0,0002
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**
4.118	2 (<0,1)	4.122	10 (0,2)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Anämie (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	85 (2,1)	4.122	69 (1,7)	1,23 [0,90; 1,69] 1,24 [0,90; 1,71] 0,39 [-0,20; 0,98]	p = 0,19 p = 0,19 p = 0,19
Anämie (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	5 (0,1)	4.122	11 (0,3)	0,45 [0,16; 1,31] 0,45 [0,16; 1,31] -0,15 [-0,34; 0,05]	p = 0,13 p = 0,13 p = 0,13

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Ausschlag (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	92 (2,2)	4.122	94 (2,3)	0,98 [0,74; 1,30] 0,98 [0,73; 1,31] -0,10 [-0,71; 0,62]	p = 0,89 p = 0,89 p = 0,89
Ausschlag (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	2 (<0,1)	4.122	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Abnormaler Leberfunktionstest					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	54 (1,3)	4.122	58 (1,4)	0,93 [0,65; 1,35] 0,93 [0,64; 1,35] -0,10 [-0,60; 0,40]	p = 0,71 p = 0,71 p = 0,71
Abnormaler Leberfunktionstest (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	2 (0,0)	4.122	0 (0,0)	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**
4.118	131 (3,2)	4.122	119 (2,9)	1,10 [0,86; 1,41] 1,11 [0,86; 1,42] 0,29 [-0,45; 1,04]	p = 0,44 p = 0,44 p = 0,44
Übelkeit (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	1 (0,0)	4.122	1 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	25 (0,6)	4.122	15 (0,4)	1,67 [0,88; 3,16] 1,67 [0,88; 3,18] 0,20 [-0,08; 0,57]	p = 0,11 p = 0,11 p = 0,11
Erhöhter Bilirubinwert im Blut (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	1 (< 0,1)	4.122	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**
4.118	40 (1,0)	4.122	46 (1,1)	0,87 [0,57; 1,33] 0,87 [0,57; 1,33] -0,14 [-0,58; 0,29]	p = 0,52 p = 0,52 p = 0,52
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	0 (0,0)	4.122	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**
4.118	77 (1,9)	4.122	55 (1,3)	1,40 [0,99; 1,98] 1,41 [0,99; 2,00] 0,54 [-0,01; 1,08]	p = 0,05 p = 0,05 p = 0,05
Juckreiz (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	0 (0,0)	4.122	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Gefäßerkrankungen (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	316 (7,7)	4.122	383 (9,3)	0,83 [0,72; 0,95] 0,81 [0,69; 0,95] -1,62 [-2,82; -0,42]	p = 0,008 p = 0,008 p = 0,008
Untersuchungen (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	646 (15,7)	4.122	898 (21,8)	0,72 [0,66; 0,79] 0,67 [0,60; 0,75] -6,10 [-7,78; -4,42]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Untersuchungen (SOC) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	28 (0,7)	4.122	91 (2,2)	0,31 [0,20; 0,47] 0,30 [0,20; 0,46] -1,53 [-2,04; -1,01]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
International Normalized Ratio (INR) erhöht (PT)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	39 (1,0)	4.122	339 (8,2)	0,12 [0,08; 0,16] 0,11 [0,08; 0,15] -7,28 [-8,17; -6,39]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
International Normalized Ratio (INR) erhöht (PT) – schwerwiegende Fälle					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	12 (0,3)	4.122	77 (1,9)	0,16 [0,09; 0,29] 0,15 [0,08; 0,28] -1,58 [-2,02; -1,13]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001

Edoxaban		Warfarin		Edoxaban vs. Warfarin	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	50 (1,2)	4.122	32 (0,8)	1,56 [1,01; 2,43] 1,57 [1,01; 2,45] 0,44 [0,01; 0,87]	p = 0,04 p = 0,04 p = 0,04
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	654 (15,9)	4.122	678 (16,5)	0,97 [0,88; 1,07] 0,96 [0,85; 1,08] -0,57 [-2,16; 1,02]	p = 0,49 p = 0,49 p = 0,49
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.118	195 (4,7)	4.122	185 (4,5)	1,06 [0,87; 1,28] 1,06 [0,86; 1,30] 0,25 [-0,66; 1,15]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59
Net Clinical Outcome					
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18]	p = 0,97
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,86; 1,18] 1,01 [0,85; 1,19] 0,03 [-1,05; 1,12]	p = 0,95 p = 0,95 p = 0,95
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; KNRG = Klinisch relevante nicht größere; N = Anzahl Patienten in der Auswertung, n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko					

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 4-226: 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 4-227: 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 4-228: 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 4-229: 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 4-230: 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 4.3.1.3.1.4.***

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 4-231: 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 4-232: 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 4-233: 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 4.3.1.3.1.4.***

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 4-234: 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 4.3.1.3.1.4.***

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 ZVT Warfarin in der Indikation „*Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen*“ liegt **eine randomisierte, aktivkontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie (RCT)** im *Double-Dummy*-Design mit mehr als 8.000 Patienten vor (HOKUSAI-VTE-Studie). Die insgesamt 8.292 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Edoxaban 60 mg (4.143 Patienten) und Warfarin mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 - 3,0 (4.149 Patienten) randomisiert. 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 439 Studienzentren in 37 Ländern jeweils mindestens ein Patient randomisiert. Die Studie wurde verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten, noch die behandelnden Ärzte, der Sponsor, die CRO oder die Mitarbeiter der ICTOM, 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. 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 HOKUSAI-VTE-Studie mit **niedrig** bewertet (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2, Anhang 4-F).

Darüber hinaus zeichnet sich die Edoxaban Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE durch ihr besonderes Design aus:

Mit einer Patientenpopulation von insgesamt 8.292 Patienten weist die Studie HOKUSAI-VTE eine größere Anzahl an Patienten auf als vergleichbare NOAK-Studien in dieser Indikation. In die Studie RE-COVER I und RE-COVER II zu Dabigatran wurden insgesamt

5.153 Patienten aufgenommen und 5.107 Patienten behandelt. In der AMPLIFY-Studie zu Apixaban wurden 5.395 Patienten randomisiert, und in die Studien zu Rivaroxaban wurden 3.449 Patienten (EINSTEIN-DVT) bzw. 4.832 Patienten (EINSTEIN-PE) eingeschlossen. [Agnelli 2013, Boehringer Ingelheim International GmbH 2014, The EINSTEIN–PE Investigators. 2010, The EINSTEIN–PE Investigators. 2012, The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

Zudem schaffte die flexible Therapiedauer von 3-12 Monaten in der Studie HOKUSAI-VTE, nach welcher die behandelnden Ärzte die Dauer der Antikoagulationstherapie nach eigenem Ermessen entsprechend des Risikoprofils der Patienten auch während der Studie anpassen konnten, eine wesentlich höhere Praxisnähe. Die Option der flexiblen Behandlungsdauer wurde seitens der Ärzte in der Studie auch genutzt. So wurden 11,8 % der Edoxaban-Patienten sowie 12,8 % der Warfarin-Patienten ≤ 3 Monate behandelt. Eine Behandlung über einen Zeitraum von 4-≤ 6 Monaten erhielten 26,1 % der Edoxaban- und 26,3 % der Warfarin-Patienten. 62,1 % der Edoxaban-Patienten und 60,9 % der Warfarin-Patienten wurden > 6 Monate therapiert. Innerhalb dieser Gruppe wurden 40,3 % (Edoxaban) bzw. 40,2 % (Warfarin) ≥ 12 Monate behandelt.

Alle Patienten wurden unabhängig von der Dauer der Therapie oder eines Studienabbruches zum Zeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung nachbeobachtet. Zusätzlich wurden alle Patienten 1 Monat nach Einnahme der letzten Studienmedikation einer Untersuchung zu Sicherheitsaspekten unterzogen. [Raskob 2013]

Auch wurde ein breites Spektrum von Patienten mit einer schweren Lungenembolie, gemessen anhand einer rechtsventrikulären Dysfunktion, einem NT-proBNP ≥ 500 pg/ml oder des anatomischen Ausmaßes, in die Studie HOKUSAI-VTE eingeschlossen.

Die hohe Qualität der HOKUSAI-VTE-Studie zeigte sich zudem in der geringen Anzahl an *Drop-outs* (4,4 % in der Edoxaban-Gruppe und 4,1 % in der Warfarin-Gruppe) sowie dem zeitlich überdurchschnittlich hohen prozentualen Anteil (63,5 %) im therapeutischen INR-Zielbereich von 2,0-3,0 in der Warfarin-Vergleichsgruppe im Vergleich zu den bisherigen Studien der zugelassenen NOAK-Präparate (Dabigatran: RE-COVER I: 60 % und RE-COVER II: 57 %; Rivaroxaban: EINSTEIN-PE: 62,7 % und EINSTEIN-DVT: 57,7 %; Apixaban: AMPLIFY: 61 %). [Agnelli 2013, Schulman 2014, Schulman 2009, The EINSTEIN–PE Investigators. 2010, The EINSTEIN–PE Investigators. 2012, The HOKUSAI-VTE Investigators 2013]

Des Weiteren zeichnete sich die Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE als einzige der NOAK-Studien durch die Möglichkeit einer Dosisadjustierung aus. Demnach wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 15-50 ml/min) oder geringem Körpergewicht (≤ 60 kg) sowie bei Patienten, welche P-gp-Inhibitoren einnahmen (zum Zeitpunkt der Randomisierung: Chinidin, Verapamil; während der Studie: Chinidin, Verapamil, Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol), die Edoxaban-Dosierung um 50 % reduziert.

Insgesamt unterstützt das besondere Studiendesign der Zulassungsstudie HOKUSAI-VTE die Validität der Ergebnisse sowie die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene

Neben den Sicherheitsparametern und adjudizierten Blutungsereignissen wurden zusätzlich Mortalitäts- und verschiedene Morbiditätsendpunkte sowie Kombinationen 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) 2014, 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 „*Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of venous thromboembolic disease*“ der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. [European Medicines Agency (EMA) 1999]

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 in der elektronischen *Case Report Form* erfasst und einschließlich der Nachbeobachtungszeit dokumentiert. Zur Aussagekraft der Ergebnisse trägt ebenso bei, dass die Analysen in der konservativeren ITT-Population ausgewertet wurden. Aufgrund dessen wurde auch die an sich schon sehr geringe Anzahl an *Drop-outs* in der Studie minimiert. Um Doppelzählungen von Blutungen in mehreren Endpunkten zu verhindern (*double-counting*), wurden entsprechende Aufbereitungen der Daten durchgeführt. Zudem wurden bei kombinierten Endpunkten entsprechend der Vorgaben des G-BA/IQWiG die Einzelereignisse separat dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde durchweg als niedrig eingestuft. 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Edoxaban gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Vitamin-K-Antagonist wurde eine randomisierte, kontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design herangezogen. Dabei konnte auf eine umfassende (8.292 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 HOKUSAI-VTE-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Das therapeutische Ziel einer oralen Antikoagulationstherapie ist die Behandlung von venösen Thromboembolien sowie der Prophylaxe von Rezidiven. Durch die Behandlung soll

das Risiko für eine Embolisierung und den damit einhergehenden Komplikationen gesenkt werden. Darüber hinaus hat die Rezidivprophylaxe zum Ziel das Risiko für Langzeitfolgen (wie zum Beispiel Veneninsuffizienz oder Ulcus cruris) zu senken. Dabei sollte das mit der Antikoagulation verbundene Risiko von Blutungskomplikationen so gering wie möglich gehalten werden. Blutungsereignisse können einen schwerwiegenden Verlauf nehmen und zu tödlichen Komplikationen führen.

Vorteile von Edoxaban gegenüber der ZVT Vitamin-K-Antagonist (Warfarin) zeigten sich im vorliegenden Dossier insbesondere anhand signifikant verringerter Blutungsrisiken.

Adjudizierte Blutungsereignisse

Intrakranielle größere Blutung

Intrakranielle Blutungen stellen eine sehr schwere und die häufigste tödliche Komplikation einer oralen Antikoagulationstherapie dar und sind deshalb als besonders gefährliche Blutungsereignisse einzustufen. [Hart 1995]

Patienten, die mit Edoxaban behandelt wurden, zeigten gegenüber Patienten, die mit der ZVT Vitamin-K-Antagonist (Warfarin) behandelt wurden, eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine intrakranielle Blutung um 55 % (HR = 0,46 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,04; RR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03; OR = 0,45 (95 %-KI [0,22; 0,96]), p = 0,03; ARR = -0,29 (95 %-KI [-0,56; -0,02]), p = 0,03).

Entsprechend der AM-NutzenV ist diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens als geringer Zusatznutzen zu werten.

Für den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“ findet sich damit auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** für Edoxaban.

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.

Die klinisch relevante nicht größere Blutung grenzt sich sowohl hinsichtlich ihrer Bedeutung von der kleineren Blutung, welche die Kriterien für eine größere Blutung und eine klinisch relevante nicht größere Blutung nicht erfüllt, als auch in ihrer Häufigkeit (Anteil KRNG Blutungen an jeglichen Blutungen: 34,6 % [Edoxaban] und 35,2 % [Warfarin]; Anteil kleinere Blutungen an jeglichen Blutungen: 74,1 % [Edoxaban und Warfarin]) eindeutig ab.

Darüber hinaus zeigte eine Auswertung in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, dass eine Vermeidung von klinisch relevanten nicht größeren Blutungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität - gemessen anhand des EQ-5D - 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“ konnte für Patienten unter Behandlung mit Edoxaban ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Das *Hazard Ratio* betrug 0,85 (95 %-KI [0,74; 0,98], p = 0,03). Ein klinisch bedeutsamer Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte sich auch bei der Berechnung des relativen Risikos (RR = 0,86 (95 %-KI [0,75; 0,99]), p = 0,03), des *Odds Ratios* (OR = 0,85 (95 %-KI [0,73; 0,99]), p = 0,03) und der absoluten Risikoreduktion (ARR = -1,35 (95 –KI [-2,59; -0,11]), p = 0,03).

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“ leitet sich auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** ab.

Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung

Entsprechend der Differenzierung der Blutungen in gastrointestinale und nicht gastrointestinale Blutungen in Modul 4A wurde der Einfluss des höheren Risikos für gastrointestinale Blutungen unter NOAK auch in der Indikation VTE untersucht.

In der vorliegenden Studie zum Vergleich von Edoxaban gegenüber Warfarin traten in der Edoxaban-Behandlungsgruppe circa 1,6 % weniger klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutungen auf (ARR = -1,55 (95 %-KI [-2,66; -0,44]), p = 0,006). Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban konnte auch hinsichtlich der weiteren Effektmaße gezeigt werden (HR = 0,80 (95 %-KI [0,68; 0,94]), p = 0,006; RR = 0,80 (95 %-KI [0,69; 0,94]), p = 0,006; OR = 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,94]), p = 0,006). Die statistische Signifikanz unterstützt den positiven Gesamteindruck von Edoxaban gegenüber Warfarin hinsichtlich der Blutungsereignisse.

Nach AM-NutzenV ergibt sich aus einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein geringer Zusatznutzen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen**.

Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung

Bei der Untersuchung des Endpunkts „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“ ergab sich für Patienten unter Edoxaban-Behandlung gegenüber den Patienten einer Warfarin-Behandlung ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil. Das *Hazard Ratio* betrug 0,87 (95 %-KI [0,76; 0,99]) mit einem p-Wert von p = 0,04. Der Behandlungsunterschied konnte im Rahmen der dichotomen Datenauswertung bestätigt werden (RR = 0,88 (95 %-KI [0,775; 0,998]), p = 0,0458; OR = 0,87 (95 %-KI [0,752; 0,997]), p = 0,0458; ARR = -1,35 (95 %-KI [-2,67; -0,03]), p = 0,05). Das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Edoxaban untermauert auch hier die Vorteile der Therapie unter Edoxaban bei Blutungsereignissen.

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**.

Jegliche Blutung

Der Vorteil von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in Bezug auf die Blutungsereignisse schlägt sich auch im Endpunkt „Jegliche Blutung“ nieder. Unter der Behandlung mit Edoxaban ist das Risiko um knapp 3,5 % (ARR = -3,45 (95 %-KI [-5,34; -1,56]), p = 0,0004) gesenkt, eine Blutung zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte anhand des relativen Risikos (RR = 0,87 (95 %-KI [0,81; 0,94]), p = 0,0004) und des *Odds Ratios* (OR = 0,84 (95 %-KI [0,76; 0,92]), p = 0,0004) bestätigt werden. Auch hier bekräftigt der signifikante Unterschied in der Gesamtschau die Vorteile der Edoxaban-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin).

Auf Ebene der Studienpopulation lässt sich für den Endpunkt „Jegliche Blutung“ ein signifikanter Vorteil von Edoxaban gegenüber Warfarin zeigen.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der Therapie für die behandelnden Patienten als beeinträchtigend und therapielimitierend empfunden.

Der Vergleich zwischen Edoxaban und Warfarin zeigte hinsichtlich des Sicherheitsendpunkts „Unerwünschte Ereignisse“, in denen die Blutungsereignisse nicht miterfasst wurden, einen signifikanten Unterschied zugunsten von Edoxaban (RR = 0,97 (95 %-KI [0,946; 0,997]), p = 0,0312; OR = 0,90 (95 %-KI [0,82; 0,99]), p = 0,03; ARR = -2,11 (95 %-KI [-4,04; -0,19]), p = 0,03).

Auf Ebene der Studienpopulation lässt sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ein signifikanter Vorteil von Edoxaban gegenüber Warfarin zeigen.

Für die weiteren im Dossier analysierten Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Eine übersichtliche Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens oder -schadens der jeweiligen Endpunkte ist in Tabelle 4-235 unter Zugrundelegung der Tabelle 4 (Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts) des Methodenpapieres 4.2. vom 22.04.2015 des IQWiG gegeben.

Subgruppenebene

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 Subgruppenanalysen eher zufällige Effekte beobachtet werden konnten.

Hinsichtlich des Merkmals „Dosisadjustierung bei Randomisierung“ zeigten sich acht Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion bei 26 Endpunkten. Hierbei fällt auf, dass alle Hinweise auf oder Belege für Interaktionen ausschließlich bei Sicherheitsendpunkten auftraten. Bei den Endpunkten „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“, Klinisch relevante nicht größere Blutung“, „Jegliche Blutung“ sowie „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“ waren signifikante Unterschiede ausschließlich innerhalb der Merkmalsausprägung „Dosisadjustierung bei Randomisierung: Ja“ zugunsten einer Behandlung mit Edoxaban zu beobachten. Eine Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban einmal täglich wird bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren für ein Blutungsereignis empfohlen: moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($CrCl \geq 15$ und ≤ 50 ml/min), geringes Körpergewicht (≤ 60 kg), Begleitmedikation mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol. [Daiichi Sankyo Europe GmbH 2015] Diese Dosisreduktion wird empfohlen, um eine erhöhte Edoxaban Plasmakonzentration zu vermeiden und ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko zu verhindern. Im Gegensatz dazu wird die Dosierung bei Vitamin-K-Antagonisten allein über die INR-Einstellung kontrolliert, unabhängig von Komborbidität, Gewicht und Komedikationen. Dies kann die bei dosisadjustierten Patienten beobachtete Überlegenheit der Edoxaban-Therapie gegenüber Warfarin-Patienten hinsichtlich Blutungen erklären.

Fazit

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

Tabelle 4-235: Edoxaban vs. Warfarin: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie HOKUSAI-VTE

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35]	p = 0,63	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	138 (3,3)	4.149	130 (3,1)	1,06 [0,84; 1,35] 1,07 [0,84; 1,36] 0,20 [-0,56; 0,96]	p = 0,61 p = 0,61 p = 0,61	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Kardiovaskuläre Mortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,15 [0,55; 2,42]	p = 0,71	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	15 (0,4)	4.149	13 (0,3)	1,16 [0,55; 2,43] 1,16 [0,55; 2,43] 0,05 [-0,20; 0,30]	p = 0,70 p = 0,70 p = 0,70	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
VTE-bedingte Mortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74]	p = 0,90	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	29 (0,7)	4.149	28 (0,7)	1,04 [0,62; 1,74] 1,04 [0,62; 1,75] 0,03 [-0,33; 0,38]	p = 0,89 p = 0,89 p = 0,89	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tödliche Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65]	p = 0,32	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,1)	4.149	10 (0,2)	0,60 [0,22; 1,65] 0,60 [0,22; 1,65] -0,10 [-0,29; 0,09]	p = 0,32 p = 0,32 p = 0,32	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität						
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,90 [0,72; 1,14]	p = 0,40	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	132 (3,2)	4.149	146 (3,5)	0,91 [0,72; 1,14] 0,90 [0,71; 1,15] -0,33 [-1,11; 0,44]	p = 0,40 p = 0,40 p = 0,40	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE) – Auswertung in der mITT-Population						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,70; 1,13]	p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	130 (3,2)	4.122	146 (3,5)	0,89 [0,71; 1,12] 0,89 [0,70; 1,13] -0,39 [-1,16; 0,39]	p = 0,33 p = 0,33 p = 0,33	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25]	p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	78 (1,9)	4.149	85 (2,1)	0,92 [0,68; 1,25] 0,92 [0,67; 1,25] -0,17 [-0,76; 0,43]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tiefe Venenthrombose						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23]	p = 0,44	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	62 (1,5)	4.149	71 (1,7)	0,87 [0,62; 1,23] 0,87 [0,62; 1,23] -0,21 [-0,76; 0,33]	p = 0,44 p = 0,44 p = 0,44	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödlicher Schlaganfall						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27]	p = 0,31	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	27 (0,7)	4.149	35 (0,8)	0,77 [0,47; 1,27] 0,77 [0,47; 1,28] -0,19 [−0,56; 0,18]	p = 0,31 p = 0,31 p = 0,31	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b.	n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	6 (0,2)	4.149	3 (< 0,1)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Nicht tödlicher Myokardinfarkt						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,10 [0,59; 2,05]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	21 (0,5)	4.149	19 (0,5)	1,11 [0,60; 2,06] 1,11 [0,59; 2,06] 0,05 [-0,25; 0,35]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,84; 1,21]	p = 0,93	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI]** **OR [95 %-KI]** **ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	230 (5,6)	4.149	228 (5,5)	1,01 [0,85; 1,21] 1,01 [0,84; 1,22] 0,06 [-0,93; 1,04]	p = 0,91 p = 0,91 p = 0,91	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,60; 1,19]	p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	61 (1,5)	4.149	72 (1,7)	0,85 [0,61; 1,19] 0,85 [0,60; 1,19] -0,26 [-0,80; 0,28]	p = 0,34 p = 0,34 p = 0,34	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit						
Größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,69; 1,31]	p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	75 (1,8)	4.122	79 (1,9)	0,95 [0,70 1,30] 0,95 [0,69; 1,31] -0,10 [-0,68; 0,49]	p = 0,75 p = 0,75 p = 0,75	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Intrakranielle größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,46 [0,22; 0,96]	p = 0,04	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	10 (0,2)	4.122	22 (0,5)	0,45 [0,22; 0,96] 0,45 [0,22; 0,96] -0,29[-0,56; -0,02]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57]	p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	65 (1,6)	4.122	59 (1,4)	1,10 [0,78; 1,57] 1,10 [0,77; 1,58] 0,15 [-0,38; 0,67]	p = 0,58 p = 0,58 p = 0,58	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere nicht gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08]	p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	44 (1,1)	4.122	60 (1,5)	0,73 [0,50; 1,08] 0,73 [0,49; 1,08] -0,39 [-0,87; 0,10]	p = 0,11 p = 0,11 p = 0,11	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,56 [0,89; 2,73]	p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	31 (0,8)	4.122	20 (0,5)	1,55 [0,89; 2,72] 1,56 [0,89; 2,73] 0,27 [-0,07; 0,61]	p = 0,12 p = 0,12 p = 0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,85 [0,74; 0,98]	p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	344 (8,4)	4.122	400 (9,7)	0,86 [0,75; 0,99] 0,85 [0,73; 0,99] -1,35 [-2,59; -0,11]	p = 0,03 p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**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**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,68; 0,94]	p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	261 (6,3)	4.122	325 (7,9)	0,80 [0,69; 0,94] 0,79 [0,67; 0,94] -1,55 [-2,66; -0,44]	p = 0,006 p = 0,006 p = 0,006	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,75; 1,36]	p = 0,94	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 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**
4.118	90 (2,2)	4.122	89 (2,2)	1,01 [0,76; 1,35] 1,01 [0,75; 1,36] 0,03 [-0,60; 0,66]	p = 0,93 p = 0,93 p = 0,93	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,87 [0,76; 0,99]	p = 0,04	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	405 (9,8)	4.122	461 (11,2)	0,88 [0,78; 1,00] *0,88 [0,775; 0,998]* 0,87 [0,75; 1,00] *0,87 [0,752; 0,997]* -1,35 [-2,67; -0,03]	p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05 *p = 0,0458* p = 0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Jegliche Blutung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	993 (24,1)	4.122	1.136 (27,6)	0,87 [0,81; 0,94] 0,84 [0,76; 0,92] -3,45 [-5,34; -1,56]	p = 0,0004 p = 0,0004 p = 0,0004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	2.951 (71,7)	4.122	3.041 (73,8)	0,97 [0,95; 1,00] *0,97 [0,946; 0,997]* 0,90 [0,82; 0,99] -2,11 [-4,04; -0,19]	p = 0,03 *p = 0,0312* p = 0,03 p = 0,03	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 0,90 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	654 (15,9)	4.122	678 (16,5)	0,97 [0,88; 1,07] 0,96 [0,85; 1,08] -0,57 [-2,16; 1,02]	p = 0,49 p = 0,49 p = 0,49	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.118	195 (4,7)	4.122	185 (4,5)	1,06 [0,87; 1,28] 1,06 [0,86; 1,30] 0,25 [-0,66; 1,15]	p = 0,59 p = 0,59 p = 0,59	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Edoxaban		**Warfarin**		**Edoxaban vs. Warfarin**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Net Clinical Outcome						
Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,85; 1,18]	p = 0,97	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR in % [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
4.143	284 (6,9)	4.149	283 (6,8)	1,00 [0,86; 1,18] 1,01 [0,85; 1,19] 0,03 [-1,05; 1,12]	p = 0,95 p = 0,95 p = 0,95	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI < 1,00 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

a: Die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts „Symptamatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ wurde ergänzend anhand der im Studienbericht primär geplanten Analyse in der mITT-Population dargestellt.
ARR = Absolute Risikoreduktion; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; mITT = *Modified intention to Treat*; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. b. = nicht berechenbar; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; TVT = Tiefe Venenthrombose; VTE = Venöse Thromboembolie

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 4-236: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	gering

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 HOKUSAI-VTE

Studienbericht

Daiichi Sankyo Pharma Development. Clinical Study Report DU176B-D-U305: 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. Final version of 17.10.2013. 2013. [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014]

Registereinträge

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. [Daiichi Sankyo Inc. 2009a]

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/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff: 23.03.2015]. 2009. [Daiichi Sankyo Development Limited 2009a]

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]. 2009. [Daiichi Sankyo Development Limited 2009b]

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: 05.02.2015. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986154 [Zugriff: 23.03.2015]. 2009. [Daiichi Sankyo Inc. 2009b]

Publikationen

Ageno, W. Risultati degli studi registrativi: lo studio Hokusai-VTE. G. Ital. Cardiol. 2014; 15(12): 17S-21S. [Ageno 2014]

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

Hermans, C. L´Edoxaban (Lixiana®): Proprietes et atouts d´un nouvel anticoagulant oral pour le traitement de la maladie thombo-embolique veineuse. Louv. Med. 2013; 132(9): 623-628. [Hermans 2013]

Raskob, G., Büller, H., Prins, M., Segers, A., Shi, M. et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: Rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study - methodological implications for clinical trials. J. Thromb. Haemost. 2013; 11(7): 1287-1294. [Raskob 2013]

Said, K. Hokusai -VTE: Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism. Glob. Cardiol. Sci. Pract. 2013(4). [Said 2013]

Sprynger, M. L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS HOKUSAI-VTE : edoxaban versus warfarine dans Ie traitement de Ia maladie thromboembolique veineuse symptomatique. Rev. Med. Liege 2013; 68(10): 548-551. [Sprynger 2013]

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. Ageno, W. Risultati degli studi registrativi: lo studio Hokusai-VTE. G. Ital. Cardiol. 2014; 15(12(Suppl 1)): 17S-21S.

2. Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2013; 369(9): 799-808.

3. Anderson, F. A., Jr., Wheeler, H. B., Goldberg, R. J., Hosmer, D. W., Patwardhan, N. A. et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch. Intern. Med. 1991; 151(5): 933-938.

4. Anderson, F. A., Spencer, F. A. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 suppl 1): I-9-I-16.

5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) [online]. Stand: 08.05.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 12.05.2015]. 2010.

6. 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.

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

8. 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]#__b

gbl__%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27]__1433334983496 [Zugriff: 03.06.2015]. 2010.

9. 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]. 2009a.

10. 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]. 2009b.

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

12. 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]. 2009a.

13. 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]. 2009b.

14. Daiichi Sankyo Pharma Development. Clinical Study Report DU176B-D-U305: 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. Version 2.0, 19 May 2014. 2014.

15. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA). Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinien-Register Nr.

065/002 [online]. Stand: 06.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf [Zugriff: 12.05.2015]. 2010.

16. Diehm C., Noppeney T., Nüllen H. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. Gefäßchirurgie 2012; 17(4): 275-279

17. Diehm C., Stammler F., Amendt K. Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie. Dtsch. Ärztebl. 1997; 94(6): 301-311.

18. 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.

19. European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of venous thromboembolic disease [online]. Stand: 16.12.1999. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003365.pdf [Zugriff: 23.03.2015]. 1999.

20. 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.

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

22. 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.

23. Goldhaber, S. Z., Visani, L., De Rosa, M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353(9162): 1386-1389.

24. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schünemann, H. J. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): 7S-47S.

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

26. Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch. Intern. Med. 2000; 160(6): 809-815.

27. Hermans, C. L´Edoxaban (Lixiana®): Proprietes et atouts d´un nouvel anticoagulant oral pour le traitement de la maladie thombo-embolique veineuse. Louv. Med. 2013; 132(9): 623-628.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 274. Apixaban (Addendum zum Auftrag A14-28) [online]. Stand: 27.01.2015.

URL: https://www.iqwig.de/download/G15-01_Addendum-zum-Auftrag-A14-28_Apixaban.pdf [Zugriff: 11.05.2015]. 2015a.

33. 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]. 2015b.

34. Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014.

35. Kröger, K., Moerchel, C., Bus, C., Serban, M. Venous thromboembolism in Germany: results of the GermAn VTE registry (GATE-registry). Int. J. Clin. Pract. 2014; 68(12): 1467-1472.

36. 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.

37. Nordstrom, M., Lindblad, B., Bergqvist, D., Kjellstrom, T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J. Intern. Med. 1992; 232(2): 155-160.

38. Raskob, G., Büller, H., Prins, M., Segers, A., Shi, M. et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: Rationale and design of the Hokusai-venous thromboembolism study - methodological implications for clinical trials. J. Thromb. Haemost. 2013; 11(7): 1287-1294.

39. Said, K. Hokusai -VTE: Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism [online]. URL: http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2013.50 [Zugriff: 15.06.2015]. 2013.

40. Schulman, S., Kakkar, A. K., Goldhaber, S. Z., Schellong, S., Eriksson, H. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014; 129(7): 764-772.

41. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A. K., Mismetti, P., Schellong, S. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2009; 361(24): 2342-2352.

42. Silverstein, M. D., Heit, J. A., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch. Intern. Med. 1998; 158(6): 585-593.

43. Sprynger, M. L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS HOKUSAI-VTE : edoxaban versus warfarine dans Ie traitement de Ia maladie thromboembolique veineuse symptomatique. Rev. Med. Liege 2013; 68(10): 548-551.

44. Tapson, V. F. Acute Pulmonary Embolism. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1037-1052.

45. The EINSTEIN–PE Investigators., Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2010; 363(26): 2499-2510.

46. The EINSTEIN–PE Investigators., Buller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W., Decousus, H. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2012; 366(14): 1287-1297.

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

48. 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.

49. White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1): I4-I8.

50. 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 der Suche am 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

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suchen nach weiteren Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

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	ICTRP (WHO)
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	90 Treffer zu 40 Studien

Update der Suche am 05.06.2015

Studienregister	ICTRP (WHO)
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	95 Treffer für 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	25.03.2015-05.06.2015
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 vom 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 vom 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 auch beim Update der Suche durch den Einschluss dieses Suchterms 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. Raskob, G. E., Buller, H., Angchaisuksiri, P., Oh, D., Boda, Z. et al. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2013; 122(21).

Update der Suche in MEDLINE®, Embase®, Embase®-Alert am 05.06.2015

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium A1 (Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation) nicht erfüllt:

2. Kakkos, S. K. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2014; 48(5): 565-575.

3. 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.

4. Vedovati, M. C., Germini, F., Agnelli, G., Becattini, C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: A systematic review and meta-analysis. Chest 2015; 147(2): 475-483.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

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

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: NN. 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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(5)	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.
(6)		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.
(7)	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
(8)	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.
(9)		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.
(10)		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.
(11)		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.
(12)	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.
(13)	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
(14)	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: 28.04.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009063 [Zugriff: 05.06.2015]. 2012.
(15)	JPRN-UMIN000016387	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: 02.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016387 [Zugriff: 23.03.2015]. 2015.
(16)	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.
(17)	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.
(18)	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.
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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(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.
(23)	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.
(24)		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.
(25)		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
(26)	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.
(27)		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.
(28)		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.
(29)		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: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072434 [Zugriff: 05.06.2015]. 2014.
(30)		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
(31)	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.
(32)		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.
(33)	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.
(34)		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.
(35)	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.
(36)	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.
(37)	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
(38)	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.
(39)		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.
(40)		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
(41)	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.
(42)		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.
(43)		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
(44)	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.
(45)		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.
(46)		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.
(47)	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.
(48)		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.
(49)		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
(50)	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.
(51)		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.
(52)		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.
(53)	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.
(54)		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.
(55)	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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(56)	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.
(57)	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.
(58)		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.
(59)		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.
(60)	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.
(61)		ClinicalTrials.gov: NCT02221102	Xijing Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02221102. Edoxaban for TIA and Acute Minor Stroke [online]. Stand: NN. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221102 [Zugriff: 23.03.2015]. 2013.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(62)	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.
(63)		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.
(64)	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.
(65)		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
(66)	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.
(67)		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.
(68)		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.
(69)		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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(70)	ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176b-C-U301)	PharmNet.Bund: 2008-004522-16	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.
(71)		EU Clinical Trials Register: 2008-004522-16	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.
(72)		ICTRP: JPRN-JapicCTI-090775	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.
(73)		ICTRP: NCT00781391	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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(74)	ENGAGE AF-TIMI 48 (DU176b-C-U301)	ClinicalTrials.gov: NCT00781391	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.
(75)	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.
(76)		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.
(77)		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.
(78)		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.

ID #	Studiennummer	Register: Registernummer	Referenz Studienregister
(79)		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.
Ausschlussgrund E3			
(80)	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.
(81)		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: 05.06.2015]. 2012.
(82)	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
(83)	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.
(84)		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.
(85)	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.
Ausschlussgrund E4			
(86)	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.
(87)		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.
(88)		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 With Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004708-30 [Zugriff: 05.06.2015]. 2015.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-237 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 4-237 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOKUSAI-VTE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** Das primäre Studienziel war die Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit von initial verabreichtem (NM) Heparin und anschließender Gabe von Edoxaban allein gegenüber initial verabreichtem (NM) Heparin und überlappendem Warfarin gefolgt von Warfarin allein bei der Behandlung von Patienten mit akuten symptomatischen VTE und zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE innerhalb des 12-monatigen Studienzeitraums. **Sekundäre Studienziele** 1. Vergleich von (NM) Heparin/Edoxaban gegenüber (NM) Heparin/Warfarin hinsichtlich des Auftretens einer klinisch relevanten Blutung (d. h. größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung), welche während der Behandlung oder innerhalb von drei Tagen nach Unterbrechung oder Absetzen der Studienmedikation auftrat. 2. Vergleich von (NM) Heparin/Edoxaban gegenüber (NM) Heparin/Warfarin hinsichtlich des kombinierten Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“ innerhalb des 12-monatigen Studienzeitraums. **Weitere Studienziele** 1. Vergleich von (NM) Heparin/Edoxaban gegenüber (NM) Heparin/Warfarin hinsichtlich einer größeren Blutung, welche unter Behandlung oder innerhalb von drei Tagen nach Unterbrechung oder Absetzen der Studienmedikation auftraten. 2. Vergleich von (NM) Heparin/Edoxaban gegenüber (NM) Heparin/Warfarin hinsichtlich des *Net Clinical Outcome* definiert als Kombination aus symptomatischem TVT-Rezidiv, einem nicht tödlichen symptomatischen LE-Rezidiv sowie dem Auftreten einer größeren Blutung und der Gesamtmortalität. 3. Bewertung der Sicherheit von (NM) Heparin/Edoxaban vs. (NM) Heparin/Warfarin bezüglich: a) jeglicher Blutung (größere, klinisch relevante nicht größere Blutung und kleinere Blutung);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) sämtlicher weiterer klinischer und labortechnischer Sicherheitsbewertungen, einschließlich MACE definiert als Kombination aus nicht tödlichem MI, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlicher SEE und kardiovaskulärer Mortalität), sowie Anomalien bei Leberenzym- und Bilirubinwerten. 4. Untersuchung der Zeit im therapeutischen Bereich (TTR, engl. *Time in Therapeutic Range*) basierend auf verschiedenen Bereichen der *International Normalized Ratio* (INR, < 2,0, 2,0 bis einschließlich 3,0 und > 3,0) für mit Warfarin behandelte Patienten während der alleinigen Behandlung mit Warfarin. 5. Ermittlung der Populationspharmakokinetik und Pharmakodynamik von Edoxaban bezüglich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte. **Hypothese** (NM) Heparin/Edoxaban ist hinsichtlich der Rezidivprävention einer akuten, symptomatischen VTE, im Anschluss an ein initiales Indexereignis gegenüber (NM) Heparin/Warfarin nicht unterlegen. (NM) Heparin/Edoxaban wird als nicht unterlegen gegenüber der Standardtherapie ([NM] Heparin/Warfarin) eingestuft, wenn die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI für das *Hazard Ratio* [NM] Heparin/Edoxaban gegenüber Standardtherapie) unter dem Wert 1,5 liegt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, placebokontrollierte, ereignisgesteuerte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie im *Double-Dummy*-Design mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 24. August 2009 wurde insgesamt viermal geändert: **Protokolländerung Nr. 1 vom 26. August 2010** ▪ Zur Vermeidung möglicher Dosierungsfehler wurden die Beschreibungen der Warfarin-Tabletten durch Angaben über die Tablettenfarben im gesamten Dokument ergänzt. Zudem wurde die 5 mg-Dosisstärke nicht mehr bereitgestellt. In Abschnitt 6 des Studienprotokolls wurde im Text ergänzt, dass das Studienpersonal zu bestimmten Visiten dem Patienten die Dosierung der Studienmedikation erläutern und sicherstellen sollte, dass der Patient diese verstanden hatte. ▪ Entsprechende Änderungen im gesamten Dokument, gemäß der Angaben in den Dokumenten 1 und 2 für administrative Änderungen (*Administrative Change Documents*). **Protokolländerung Nr. 2 vom 17. Februar 2011** ▪ Die Einnahme von Dronedaron als Begleitmedikation wurde zu einem Ausschlusskriterium, basierend auf den Ergebnissen einer abgeschlossenen Phase-I-Dronedaron Arzneimittelinteraktions-Studie, welche zeigte, dass sich die Plasmaspiegel (PK-Exposition) von Edoxaban (maximale Konzentration [C_{max}], die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC, engl. *Area*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Under the Curve] und die Konzentration nach 24 Stunden [C_{24h}]) signifikant erhöhen. Jedoch wurde bei Patienten, welche bereits vor Einführung dieser Protokolländerung randomisiert worden waren (Protokolländerung Nr. 2) und Dronedaron als Begleitmedikation einnahmen, die Edoxaban-Dosis reduziert. **Protokolländerung Nr. 3 vom 11. April 2011** ▪ Spezifizierung der INR-Messungen, die zum Wechsel der Behandlung von initial verabreichtem (NM) Heparin/Placebo oder (NM) Heparin/Warfarin zu Edoxaban/Placebo oder Placebo/Warfarin führen würden; ▪ Spezifizierung eines Abfalls des Kreatinin-Clearance (CrCl, engl. *Creatinine Clearance*)-Wertes, der zu einer Reduzierung des Edoxaban-Dosisregimes führen würde; ▪ Spezifizierung bezüglich der Dokumentation und Einreichung von klinisch relevanten Anomalien bei Leberenzymwerten und/oder die Leber betreffenden Ereignissen; ▪ Spezifizierung der Zeitpunkte für und des Ablaufs von INR-Messungen, einschließlich einer globalen Einführung spezieller Möglichkeiten, die Messungen außerhalb des Studienzentrums durchzuführen; ▪ Ergänzung zusätzlicher Information bzgl. Wiederaufnahme der Einnahme der Studienmedikation nach einer Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation; ▪ Die Blutprobenentnahme zur Leberfunktionsanalyse, die durchgeführt wurde, um jegliche potenzielle Beeinträchtigungen der Leber durch Edoxaban unabhängig von (NM) Heparin erfassen zu können, wurde für die erste Edoxaban-Visite gestrichen; ▪ Ergänzung von Erläuterungen zur Unterbrechung der Studienmedikation. **Protokolländerung Nr. 4 vom 16. April 2012** ▪ Die ursprüngliche statistische Planung wurde bezüglich der Anzahl an Ereignissen, die notwendig waren, um die primären Wirksamkeitsanalysen der HOKUSAI-VTE-Studie zu untermauern, auf insgesamt 220 Ereignisse in der mITT-Population angepasst. Im ursprünglichen Studienprotokoll wurde geschätzt, dass etwa 7.500 Patienten randomisiert werden müssten, um 256 Ereignisse während der *On-Treatment*-Periode zu erreichen. Mit der Protokolländerung Nr. 4 wurde diese Anzahl an Gesamtereignissen auf 220 abgeändert. ▪ die globalen Meilensteine, einschließlich der Zeitpunkte (Datum) Ende der Randomisierung (EOR), Ende der Behandlung (EOT) und letzte Studienvisite, wurden präzise definiert; ▪ die minimale Dauer der Studienbehandlung wurde von drei auf sechs Monate erhöht, nachdem der letzte Patient bzw. die letzten Patienten in die Studie randomisiert worden war(en); ▪ die Umstellung auf eine fortgesetzte Behandlung des Patienten mit Antikoagulanzien nach Absetzen der Studienmedikation bei Studienende wurde vereinfacht; ▪ der geschätzte Anteil an Patienten, welche die Studienmedikation zu vordefinierten Zeitpunkten von 3, 6 oder 12 Monaten absetzten, wurde basierend auf der tatsächlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienerfahrung aktualisiert; ▪ Es wurde eine zusätzliche Analyse der Behandlungsphase plus 30 Tage für die *Per-Protocol*- und für die *Safety*-Population aufgrund regulatorischer Anforderungen hinzugefügt; ▪ die Definition der *Per-Protocol*-Population wurde überarbeitet, um Patienten mit falscher Behandlungszuordnung auszuschließen. **Ergänzungen des HOKUSAI-VTE Protokolls** Insgesamt gab es 12 Ergänzungen zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 24. August 2009: A) Global/08. Dezember 2009: Hinzufügen einer gesundheitsökonomischen Substudie; B) Ergänzungen wurden beschlossen aber nicht implementiert, C) Taiwan/21. September 2009: Berichterstattung von SUE, Endpunkten und Ereignissen von besonderem Interesse; D) Japan/17. November 2009: Berichterstattung von SUE, Endpunkten und Ereignissen von besonderem Interesse. Applikation von unfraktioniertem Heparin gemäß den lokalen japanischen Richtlinien; E) Korea/19. Januar 2010: Applikation von Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin gemäß der koreanischen Packungsbeilage der *Food and Drug Administration* (FDA); F) Schweden/21. Januar 2010: Bekräftigung des im Protokoll beschriebenen Verbots von Cyclosporin als Begleitmedikation; G) Frankreich/21. Januar 2010: Ein für Frankreich spezifisches Ausschlusskriterium (Nr. 19) wurde hinzugefügt; H) Frankreich/21. Mai 2010: Optionale Möglichkeit von Hausbesuchen zur INR Messung; I) Neuseeland/02. Juni 2010: Optionale Möglichkeit zum Einsatz lokaler Labore zur INR-Messung J) Niederlande/14. Juli 2010: Optionale Möglichkeit zum Einsatz von INR-Management-Services einer Antikoagulationsklinik und von Hausbesuchen; K) Australien/23. Juni 2010: Optionale Möglichkeit zum Einsatz lokaler Labore zur INR-Messung L) Kanada/22. Juli 2010: Optionale Möglichkeit zum Einsatz lokaler Labore zur INR-Messung M) Indien/21. März 2011: Änderung des Einschlusskriteriums Nr.1 zur Spezifizierung, dass das Alter der Patienten zwischen 18 und ≤ 65 Jahren liegen musste. **Änderung der geplanten statistischen Analysen** Der im Protokoll beschriebene statistische Analyseplan (Version 1.0, 01. August 2012) wurde nach Rückmeldung durch die FDA finalisiert. Im Rahmen dieser Studie war geplant, im Verlauf der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEAE, engl. *Treatment Emergent Adverse Events*), welche bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, pro Behandlungsgruppe zu berichten. Aufgrund der geringen tatsächlichen Ereignisrate wurde eine konservativere Anzahl (geringerer Prozentsatz) als ursprünglich geplant berichtet. Vom geplanten Prozentsatz abweichende Tabellen und Texte sind

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechend gekennzeichnet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Für den Einschluss in die Studie mussten geeignete Patienten sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Männliche oder weibliche volljährige Patienten (Volljährigkeit landesspezifisch); 2. Akute symptomatische proximale TVT und/oder symptomatische LE, am Prüfzentrum bestätigt durch geeignete diagnostische Bildgebung, d. h. mittels Kompressionssonografie, Venografie, Kontrastmittel-untersuchung im Computertomografen, Spiral-Computer Tomografie oder Pulmonalangiografie; 3. Unterzeichnung der Einverständniserklärung. **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Thrombektomie, Insertion eines Cava-Filters oder Einnahme eines fibrinolytischen Wirkstoffes zur Behandlung einer bestehenden TVT und/oder LE; 2. weitere Erkrankung, bei der es sich nicht um eine TVT und/oder LE handelte, für die eine Behandlung mit Warfarin indiziert war; 3. mehr als 48 Stunden andauernde Vorbehandlung mit einer therapeutischen Dosis einer antikoagulatorischen Behandlung (NMH, unfraktioniertes Heparin bzw. Fondaparinux, gemäß dem lokalen Anwendungsschema) oder mehr als eine einzelne Dosis eines VKA vor Randomisierung zur Behandlung des Indexereignisses; 4. Behandlung mit einer anderweitigen Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung; 5. berechnete CrCl < 30 ml/min; ermittelt durch die Cockcroft- und Gault-Formeln, bei denen Serumkreatinin und die Parameter Alter (in Jahren) und Gewicht (in kg) einbezogen wurden. Die Formeln berücksichtigen zusätzlich die verwendeten Einheiten des Serumkreatinins (µmol/l oder mg/dl) und das Geschlecht; 6. relevante Lebererkrankung (z. B. akute Hepatitis, chronische aktive Hepatitis, Zirrhose) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ 2 x der oberen Grenze des Normbereiches (ULN, engl. *Upper Limit of Normal*) oder Gesamtbilirubin (TBL, engl. *Total Bilirubin*) ≥ 1,5 x ULN); 7. Patienten mit bestehender Krebserkrankung, bei denen eine langfristige Behandlung mit (NM) Heparin vorgesehen war; 8. Lebenserwartung < 3 Monate; 9. aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko, die als Kontraindikation für eine Behandlung mit (NM) Heparin oder Warfarin anzusehen waren; 10. unkontrollierter Bluthochdruck gemäß Einschätzung des Prüfarztes (d. h. systolischer Blutdruck > 170 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg trotz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antihypertensiva); 11. Frauen im gebärfähigem Alter ohne Einsatz angemessener Kontrazeptiva sowie schwangere oder stillende Frauen; Anmerkung: Gebärfähiges Alter ohne Einsatz angemessener Kontrazeptiva (d. h. Einsatz einer Verhütungsmethode, welche eine Ausfallrate < 1 % aufweist, im Verlauf der Studie einschließlich der Beobachtungsphase. Zu diesen Verhütungsmethoden zählten gemäß der Leitlinie für nicht klinische Sicherheitsstudien zur Durchführung von Arzneimittelstudien am Menschen [CPMP/ICH/286/95, Modifikation] die kontinuierliche und korrekte Anwendung von hormonhaltigen Implantaten und Injektionsmitteln, kombinierte orale Kontrazeptiva, hormonhaltige Intrauterinsysteme, die chirurgische Sterilisation, sexuelle Enthaltsamkeit, Vasektomie beim männlichen Partner). 12. jegliche weitere Kontraindikation, die im lokalen Anwendungsschema von NMH, unfraktioniertem Heparin oder Warfarin angegeben ist; 13. chronische Behandlung mit NSAR, bei denen es sich nicht um Aspirin handelte, einschließlich der Cyclooxygenase-1 (COX-1)- und Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren für ≥ 4 Tage/Woche, welche voraussichtlich im Verlauf der Studie fortgesetzt worden wäre; 14. Behandlung mit Aspirin in einer Dosierung von mehr als 100 mg täglich oder duale Antiplättchentherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, welche voraussichtlich im Verlauf der Studie fortgesetzt worden wäre; 15. Behandlung mit den potenziellen P-gp-Inhibitoren Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir oder Saquinavir, welche voraussichtlich im Verlauf der Studie fortgesetzt worden wäre. 16. Einsatz des Antiarrhythmikums Dronedaron zum Zeitpunkt der Randomisierung (bei Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Protokolländerung Nr. 2 randomisiert waren, wurde die Edoxaban-Dosis reduziert); 17. systemische Gabe der P-gp-Inhibitoren Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Azythromycin oder Clarithromycin zum Zeitpunkt der Randomisierung; die spätere Gabe war erlaubt; 18. positiver Test auf das Hepatitis-B-Antigen oder Hepatitis-C-Antikörper in der Anamnese; 19. Patienten in einem Zustand, welcher den Patienten laut Prüfarzt einem erhöhten Risiko für das Erleiden eines körperlichen Schadens ausgesetzt hätte, sofern er an der Studie teilgenommen hätte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In insgesamt 533 Prüfzentren in 38 Ländern wurde eine Studienteilnahme initiiert. In insgesamt 439 Prüfzentren in 37 Ländern wurde mindestens ein Patient randomisiert. Die Länder wurden in zehn Regionen untergliedert: Region: Länder Südeuropa: Frankreich, Israel, Italien, Spanien, Türkei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Zentraleuropa	Tschechische Republik, Ungarn, Polen
Skandinavien	Dänemark, Norwegen, Schweden
Osteuropa	Estland, Russland, Ukraine, Weißrussland
China/Japan	China, Japan
Westeuropa	Belgien, Deutschland, Großbritannien, Niederlande, Österreich, Schweiz
andere asiatische Länder	Indien, Korea, Philippinen, Singapur, Thailand, Taiwan
Australien/ Neuseeland	Australien, Neuseeland
Südafrika/ Südamerika	Argentinien, Brasilien, Mexiko, Südafrika
Vereinigte Staaten/ Kanada	Vereinigte Staaten, Kanada

Im Fall der akademischen Forschungsorganisation handelte es sich um die *International Clinical Trial Organization and Management Organization* (ICTOM), B.V., Wg-Plein 467, 1054 SH Amsterdam, Niederlande. Globaler Studienleiter mit Vorsitz im Studienmanagement und Koordinierungsausschuss (SMCC, engl. *Study Management and Coordination Committee*) war Herr Professor Harry Büller, MD, PhD, Professor der Medizin, Abteilung für Gefäßmedizin, Lehrkrankenhaus, Meibergdreef 9, Raum F4-276, 1105 AZ Amsterdam, Niederlande. Die ICTOM wählte in jedem an der Studie teilnehmenden Land nationale Studienleiter aus, die zusammen das SMCC bildeten.

Nach Beratung zwischen dem SMCC und *Joint Executive Committee* (JEC) wurden auf klinischer, medizinischer und wissenschaftlicher Ebene die Protokollentwicklung, Studienimplementierung und Studiendurchführung unterstützt. Darüber hinaus wirkte das SMCC bei der Analyse und Darstellung der Studienergebnisse mit.

Ein unabhängiges *Data Monitoring Committee* (DMC) wurde gebildet, um die Sicherheit und das Wohlergehen der Patienten zu gewährleisten. Das DMC setzte sich aus externen medizinischen Experten aus den folgenden Bereichen zusammen: Kardiologie, Neurologie, klinische Studien sowie Biostatistik. Diese Experten waren keine Prüfärzte innerhalb der Studie und auch nicht in anderer Weise mit dem Sponsor assoziiert.

Die primäre Aufgabe des DMC war es, unverblindete Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT, Lungenembolien, Blutungen, Leberenzyme und Biliburin-Abnormalitäten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Spiegel, um Warfarin-Compliance sicherzustellen) kontinuierlich zu prüfen und den Vorsitzenden des SMCC zu benachrichtigen, sobald jegliches klinisches Sicherheitssignal auftrat. Das DMC überwachte die Studiendaten nach der vordefinierten DMC-Charta und gab Empfehlungen an das SMCC weiter. Ein unabhängiger Statistiker, der sonst in keiner Weise an der Studie beteiligt war, generierte die notwendigen Daten-Outputs und gab diesen sowie den unverblindeten Programmcode an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		das DMC entsprechend der DMC-Charta weiter. Keiner der an der Studiendurchführung Beteiligten, hatte Zugang zu unverblindeter Information. Alle Aktivitäten des DMC wurden dokumentiert. Dies umfasste die eingeschlossenen Datenzusammenfassungen und Analysen, die dem Komitee zur Verfügung gestellt wurden sowie Protokolle der DMC-Treffen. Die Dokumentation wurde innerhalb des DMC bis zur Entblindung vertraulich behandelt. Ein unabhängiges und studienspezifisches *Clinical Events Committee* (CEC) prüfte, adjudizierte und kategorisierte die vorgelegten Indexdiagnosen, potenzielle primäre und sekundäre Endpunkte (durch das Protokoll spezifizierte VTE-Endpunkte, MACE), Blutung, ausgewählte hepatische Ereignisse und Mortalität. Aufgrund von logistischen Beschränkungen erfolgte die Beurteilung von Indexereignissen nach der Randomisierung. Folglich wurden die adjudizierten Ergebnisse nicht benutzt, um über den Ein- und Ausschluss eines Patienten zu entscheiden, sondern um anschließend die Wirksamkeitsanalyse-Sets zu bestimmen. 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 verbunden waren. 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 Wirksamkeitsendpunkte sowie für die primären Sicherheitsendpunkte verwendet. Die CEC-Charta enthielt detaillierte Informationen über das CEC und über die im Studienverlauf adjudizierten Daten. ICTOM war für die Zusammenstellung sowie Qualitätssicherung und –kontrolle aller Pakete zur Adjudizierung für das CEC verantwortlich. Folglich wurde die ICTOM umgehend (innerhalb von 24 Stunden bei Identifizierung eines möglichen Ereignisses) über alle potenziellen klinischen Endpunkte informiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die für die Teilnahme an der Studie geeignete Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung stratifiziert nach: ▪ Diagnose bei Vorstellung - LE mit/ohne TVT, oder - nur TVT ▪ Risikofaktoren zu Studienbeginn - ausschließlich temporäre Risikofaktoren (wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.), oder - alle Weiteren; ▪ Bedarf für Edoxaban/Edoxaban-Placebo 30 mg einmal täglich bei Patienten mit: - Körpergewicht ≤ 60 kg - CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, und - Begleitmedikation mit den P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin. Nach der Stratifizierung wurden die Patienten mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem (IXRS, engl. *Interactive voice/web response system*) im Verhältnis 1:1 in eine der beiden folgenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen randomisiert: • **Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Edoxaban** – initiale Gabe von (NM) Heparin plus Placebo-Warfarin für mindestens fünf Tage, bis zwei INR-„Scheinwerte“ von ≥ 2,0 mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Kalendertag ermittelt wurden, oder ein einzelner INR-Scheinwert von ≥ 3,0 ermittelt wurde (mit der Annahme, dass ein therapeutischer INR-Messwert, d. h. ≥ 2,0 mindestens für 24 Stunden erreicht worden war). Anschließend wurde die Gabe von (NM) Heparin beendet und der Patient begann mit der Einnahme von Edoxaban (60 mg einmal täglich), zudem erhielt er weiterhin Placebo-Warfarin (angepasst, um bei einem stabilen INR-Messwert zwischen 2,0 und 3,0 zu verbleiben). • **Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Warfarin** – initiale Gabe von (NM) Heparin plus Warfarin für mindestens fünf Tage, bis zwei INR-Messwerte von ≥ 2,0 bei zwei unterschiedlichen Messungen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Kalendertag ermittelt wurden, oder ein einzelner INR-Messwert von ≥ 3,0 ermittelt wurde (mit der Annahme, dass ein therapeutischer INR-Messwert, d. h. ≥ 2,0 mindestens für 24 Stunden erreicht worden war). Anschließend wurde die Gabe von (NM) Heparin beendet und der Patient begann mit der Einnahme von Placebo-Edoxaban (60 mg einmal täglich), zudem erhielt er weiterhin Warfarin (angepasst, um bei einem stabilen INR-Messwert zwischen 2,0 und 3,0 zu verbleiben). Anmerkung: Da in der vorliegenden Studie Behandlungsregime verglichen wurden, wurden (NM) Heparin, Edoxaban und Warfarin als Studienmedikation betrachtet. Edoxaban und Warfarin wurden oral verabreicht. Das NMH und/oder unfraktionierte Heparin wurden, wenn möglich, lokal bereitgestellt; wenn erforderlich, wurden diese durch den Sponsor bereitgestellt. Das NMH wurde mittels subkutaner (s.c.) Injektion und das unfraktionierte Heparin mittels intravenöser (i.v.) Infusion verabreicht. Die Auswahl des initial verabreichten NMH (s.c. Enoxaparin 1 mg/kg zweimal täglich, s.c. Enoxaparin 1,5 mg/kg einmal täglich oder i.v. unfraktioniertes Heparin) entsprach den lokalen Therapiestandards. Das Dosisregime wurde gemäß der Zulassung im entsprechenden Land angewendet.
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	Die primären Wirksamkeits- (VTE) und Sicherheitsendpunkte (Blutung, MACE, Gesamtmortalität und ausgewählte Anomalien bei Leberenzymwerten oder Leberfunktionsstörungen) wurden in der Charta des CEC definiert und durch ein unabhängiges CEC adjudiziert. **Primärer Wirksamkeitsendpunkt** Symptomatisches VTE-Rezidiv (d. h. kombinierter Endpunkt aus TVT, nicht tödliche LE und tödliche LE) (Die CEC adjustizierten Ereignisse waren die Grundlage der finalen Auswertung.) **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kombinationsendpunkt aus symptomatischen VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität während des 12-monatigen Studienzeitraums. **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** *Net Clinical Outcome* definiert als Kombination aus symptomatischem VTE-Rezidiv, größerer Blutung oder Gesamtmortalität. Die statistische Auswertung basiert auf den adjudizierten Ereignissen des CEC.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Bezüglich der Zielkriterien gab es keine Änderungen nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme gleicher Wirksamkeit (*Hazard Ratio* = 1,00) sind 220 Ereignisse ausreichend, um mit einer Power von 85 % und einer relativen Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,5 (zweiseitiges α = 0,05) zu zeigen, dass [NM] Heparin/Edoxaban gegenüber der Vergleichstherapie [NM] Heparin/Warfarin) nicht unterlegen ist. Gemäß Studienprotokoll wurden insgesamt ca. 220 adjudizierte Ereignisse für den primären Wirksamkeitsparameter in der mITT-Population benötigt. Basierend auf den Ergebnissen kürzlich abgeschlossener Studien wurde eine Inzidenzrate von 3,0 % für VTE-Rezidive im Rahmen der vorliegenden Studie erwartet. Anhand dieser Schätzungen war die Randomisierung von 7.500 Patienten geplant, um insgesamt 220 primäre Wirksamkeitsereignisse in der mITT-Population der vorliegenden ereignisgesteuerten Studie zu erreichen. Aufgrund von Hochrechnungen, basierend auf den verblindeten, aggregiert akkumulierten Ereignissen und auf einer Protokolländerung wurde die Gesamtzahl an randomisierten Patienten auf 8.292 erhöht, um das Auftreten von insgesamt 220 Ereignissen für den primären Endpunkt in der mITT-Analyse der gesamten Studienlaufzeit („*Overall-Study*-Periode“) zu erreichen. Die Stichprobengröße im ursprünglichen Studienprotokoll ermöglichte eine ausreichende Teststärke sowohl für die primäre Wirksamkeitsanalyse (mITT-Population mit Gesamtereignissen: > 90 % Teststärke) als auch für die Sensitivitätsanalyse (*Per-Protocol*-Population mit einer Teststärke von 90 % für Ereignisse, die während der Behandlung auftraten und basierte auf der erwarteten Anzahl an Ereignissen von VTE-Rezidiven aus publizierten Studien, die zu diesem Zeitpunkt verfügbar waren. Seitdem wurden mehrere Studien abgeschlossen, die eine geringere Inzidenz von VTE-Rezidiven zeigten. Daher wurde das Protokoll geändert und die Teststärke bezog sich ausschließlich auf die primäre Wirksamkeitsanalyse (Nicht-Unterlegenheit). Unter Beibehaltung der ursprünglichen Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,5 und α = 0,05 mit insgesamt 220 Ereignissen in der mITT-Population wurde die Teststärke der primären Wirksamkeitsanalyse (Nicht-Unterlegenheit) auf ein weiterhin ausreichendes Level von 85 % gesenkt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das DMC führte eine formale Interimsanalyse bezüglich größerer Blutung und symptomatischem VTE-Rezidiv zum Zeitpunkt als etwa 128 symptomatische VTE-Ereignisse beobachtet worden waren durch. Das DMC hatte die Möglichkeit gegenüber dem *Study Management Coordination Committee*, eine Empfehlung zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch auszusprechen, sollte Folgendes eintreten: ▪ Die Inzidenz größerer Blutung in der (NM) Heparin/Edoxaban-Gruppe war statistisch signifikant höher als in der (NM) Heparin/Warfarin-Gruppe, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,001, oder ▪ die Inzidenz symptomatischer VTE-Rezidive in der (NM) Heparin/Edoxaban-Gruppe war statistisch signifikant höher als in der (NM) Heparin/Warfarin-Gruppe bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,001. Die Sitzungen des DMC erfolgten gemäß der Charta, um die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten laufend zu bewerten. Der Vorsitzende des *Study Management Coordination Committee* sollte im Falle von klinischen Bedenken benachrichtigt werden, die eine mögliche Fortsetzung der Studie in Frage stellten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden stratifiziert nach: ▪ Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT; nur TVT); ▪ Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.], alle Weiteren; ▪ Notwendigkeit der Zuteilung in die Gruppe 30 mg Edoxaban/Edoxaban-Placebo (Körpergewicht ≤ 60 kg; CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, und Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren [wie Verapamil oder Chinidin]). Zum Zeitpunkt der Randomisierung übermittelte der Prüfarzt dem IXRS die Nummer des Studienzentrums, die Diagnose des Patienten, das Geburtsdatum, den CrCl-Bereich (zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, ≥ 50 ml/min), die Körpergewichts-Kategorie (≤ 60 kg oder > 60 kg) und, ob der Patient begleitend mit den vordefinierten P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin behandelt wurde. Das IXRS vergab patientenindividuelle Identifikationsnummern, wies die Patienten einer Behandlungsgruppe zu und wies entsprechende Medikationskit-Nummern zu. Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom Biostatistiker der Studie und der *Contract Research Organization* (CRO) ausgearbeitet. Ein unabhängiger Biostatistiker (von der CRO, die für das IXRS verantwortlich war), der nicht anderweitig in das Studienteam eingebunden war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikationsnummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden stratifiziert nach: ▪ Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT; nur TVT); ▪ Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.], alle Weiteren (Risikofaktoren); ▪ Notwendigkeit der Zuteilung in die Gruppe 30 mg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Edoxaban/Edoxaban-Placebo (Körpergewicht ≤ 60 kg; CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, und Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren [wie Verapamil oder Chinidin]).
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. Die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung war gewährleitstet. Diese Studie wurde in einem doppelblinden und *Double-Dummy*-Design durchgeführt, mit Placebo-Edoxaban und Placebo-Warfarin. Weder die Patienten noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, die an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt waren, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die nicht verblindete Messung und Berichterstattung der INR eines Patienten war im Rahmen dieser Studie nicht gestattet. Das Studienpersonal wurde angewiesen für die INR-Messung stets das für die Studie bereitgestellte *Point-of-Care* (POC)-Gerät zu verwenden, nachdem der Patient mit der ihm zugeteilten Behandlung begonnen hatte. Das POC-Gerät berichtete den tatsächlichen INR-Messwert bei Patienten, welche dem (NM) Heparin/Warfarin-Arm zugeteilt worden waren. Bei Patienten, welche dem (NM) Heparin/Edoxaban-Arm zugeteilt worden waren, berichtete das POC-Gerät einen INR-Scheinwert. Falls der Prüfarzt aus irgendeinem Grund gegenüber der Behandlung eines Patienten entblindet werden musste, so sollte er zuvor jeglichen Versuch unternommen haben, zuerst die ICTOM-*Medical Support Line* zu kontaktieren, um die Erfordernis der Entblindung zu diskutieren und eine Zustimmung zu erhalten. Sofern nicht die absolute Notwendigkeit bestand, sollte die Entblindung des Behandlungscodes eines Patienten verhindert werden, um die Studienintegrität zu wahren. Die Rationale und die Rechtfertigung für die Entblindung mussten dokumentiert werden. Ein unabhängiges, nicht verblindetes DMC überwachte regelmäßig die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bei Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, MACE, TTR und INR-Spiegel, um die *Compliance* gegenüber der Behandlung mit Warfarin sicherzustellen). Ein unabhängiger Statistiker, der ansonsten nicht an der Studiendurchführung beteiligt war, bereitete die erforderlichen Berichte vor und stellte diese dem DMC gemäß der Charta des DMC bereit.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral über das IXRS. Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom 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 eingebunden war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikationsnummer, die Blockrandomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	a) Die Patienten waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Jedoch wurden insgesamt 31 Patienten (0,4 %), die im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	HOKUSAI-VTE-IXRS registriert waren, durch die Studienzentren entblindet. Keiner dieser Patienten wurde aus der mITT-, der *Per-Protocol*- oder der *Safety*-Population ausgeschlossen. Die Entblindung erfolgte aufgrund folgender klinischer Ereignisse: ▪ 7 VTE-Rezidive; ▪ 7 Blutungsereignisse oder hohe INR-Messwerte; ▪ 5 Operationen; ▪ 4 Überdosen/Dosierungsfehler; ▪ 8 sonstige UE/SUE (Divertikulitis, Tremor/Kopfschmerzen/Palpitation, Lupus, Exanthem, Leukämie, *Spondylitis ankylosans*, gewalttätiges Verhalten). 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. **Durchführung der Verblindung** Diese Studie wurde in einem doppelblinden und *Double-Dummy* Design durchgeführt, mit Placebo-Edoxaban und Placebo-Warfarin. Weder die Patienten noch die Prüfärzte, das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, die an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt waren, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die nicht verblindete Messung und Berichterstattung der INR eines Patienten war im Rahmen dieser Studie nicht gestattet. Das Studienpersonal wurde angewiesen, für die INR-Messung stets das für die Studie bereitgestellte POC-Gerät zu verwenden, nachdem der Patient mit der ihm zugeteilten Behandlung begonnen hatte. Das POC-Gerät berichtete den tatsächlichen INR-Messwert bei Patienten, welche dem (NM) Heparin/Warfarin-Arm zugeteilt worden waren. Bei Patienten, welche dem (NM) Heparin/Edoxaban-Arm zugeteilt worden waren, berichtete das POC-Gerät einen INR-Scheinwert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Edoxaban (30 mg) und das entsprechende Placebo wurde in Form von gelben Filmtabletten in Blisterverpackungen bereitgestellt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden identisch zu den Edoxaban-Tabletten aussehende und verpackte gelbe Filmtabletten ohne aktivem Wirkstoff als Placebo verwendet. Das Placebo für Edoxaban war für die Aufrechterhaltung der Verblindung von Warfarin vs. Edoxaban erforderlich. Warfarin 1 mg (braun), 2,5 mg (grün) und 5 mg (pink) Tabletten und die entsprechenden Placebos wurden in Blisterverpackungen durch den Sponsor bereitgestellt. In China, Japan, Südkorea und Taiwan wurden zusätzlich 0,5 mg (weiß) und die entsprechenden Placebos bereitgestellt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden Placebo-Tabletten ohne aktiven Wirkstoff mit identischem Aussehen und identischer Verpackung im Vergleich zu den Tabletten mit aktivem Wirkstoff bereitgestellt. Das Placebo für Warfarin war für die Aufrechterhaltung der Verblindung von Edoxaban vs. Warfarin erforderlich.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	***Analyse-Sets*** **mITT-Population:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Analysen basierten auf der zugeteilten Behandlung, auch wenn der Patient die falsche Studienmedikation erhalten hatte. ***Per–Protocol*-Population:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation und keine falsche Studienmedikation erhalten hatten und bei denen das Index-TVT-oder LE-Ereignis zu Studienbeginn von dem CEC bestätigt worden war. Eine falsche Studienmedikation lag dann vor, wenn ein Patient über den gesamten Studienverlauf hinweg das falsche Prüfpräparat erhielt. ***Safety*-Population:** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Analysen basierten auf der randomisierten Behandlung, es sei denn der Patient erhielt unbeabsichtigt die falsche Studienmedikation im Verlauf der gesamten Studie. In diesem Fall wurde der Patient gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. ***Analysezeiträume*** ***Overall-Study*-Periode:** Zeitraum seit dem Referenzdatum (Randomisierungsdatum/Datum der initialen Dosis der Studienmedikation) bis zur letzten *Follow-up*-Visite der Studie. ***On-Treatment*-Periode:** Zeitraum, in dem der Patient die Studienmedikation einnahm, bis drei Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation für einen gegebenen Zeitraum. Ein Patient konnte mehrere Phasen der Einnahme der Studienmedikation aufweisen, sollte er die Studienmedikation vorübergehend im Verlauf der Studie abgesetzt und wieder begonnen haben. ***On-Treatment*-Periode +30 Tage:** Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. ***Statistische Methoden*** **Allgemeine statistische Annahmen** Bei der Wirksamkeitsanalyse bezüglich Nicht-Unterlegenheit (primärer Endpunkt) und Überlegenheit (sekundärer Endpunkt) wurden Patienten sowohl aus der mITT- als auch aus der *Per-Protocol*-Population herangezogen. Die geplanten Wirksamkeitsanalysen hinsichtlich des primären Endpunkts (symptomatische VTE-Rezidive) und des sekundären Endpunkts (symptomatische VTE-Rezidive und Gesamtmortalität) sind in den folgenden Tabellen spezifiziert. **Nicht-Unterlegenheitsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt**

Analyse-Set	*Overall-Study*-Periode	*On-Treatment*-Periode	*On-Treatment*-Periode +30 Tage	Erste 90 Tage
mITT	primäre Analyse	-	Sensitivitäts-analyse	
Per-	explorative	Sensitivitäts-	Sensitivitäts-	Sensitivitäts-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Protocol	Analyse	analyse	analyse	analyse
mITT	Sensitivitäts-analyse (fehlende Werte imputiert)	-	-	-

Überlegenheitsanalyse für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt

Analyse-Set	***Overall-Study* Periode**	***On-Treatment* Periode**	***On-Treatment*-Periode +30 Tage**	**Erste 90 Tage**
mITT	primäre Analyse	-	Sensitvitäts-analyse	-
Per-Protocol	-	Sensitvitäts -analyse	-	-

Alle Analysen bezogen auf die Sicherheitsendpunkte basierten auf der *Safety*-Population.

Adjustierung nach Kovariaten

Für die primäre Wirksamkeitsvariable wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis mittels eines *Cox-proportional-Hazards*-Modells ausgewertet, mit Termini für Behandlungsgruppe und Stratifizierungsfaktoren, die im Anschluss an die Randomisierung im IXRS dokumentiert worden waren.

- Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT; nur TVT);
- Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.], alle Weiteren);
- Bedarf an einer Edoxaban/Edoxaban-Placebo-Dosis von 30 mg zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja, nein).

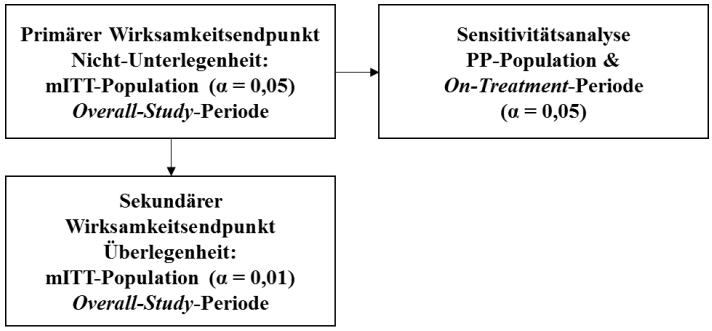
Die Kriterien für die Zuteilung in die Gruppe mit 30 mg Edoxaban/Edoxaban-Placebo zum Zeitpunkt der Randomisierung waren folgende:

- Körpergewicht ≤ 60 kg;
- CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min
- Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin.

Die sekundären Wirksamkeits- und Hauptsicherheitsendpunkte wurden mittels denselben Kovariaten ausgewertet, wie das primäre *Cox-proportional-Hazards*-Modell für den primären Endpunkt.

Wirksamkeit

Um den Fehler erster Art zu kontrollieren, erfolgten die Tests auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit anhand des nachfolgend dargestellten Plans.
Für die primären und sekundären Analysen wurde die mITT-Population und die *Overall-Study*-Periode herangezogen, für die Hauptsensitivitätsanalysen wurde die *Per-Protocol*-Population für die *On-Treatment*-Periode und *On-Treatment* Periode +30 Tage herangezogen. Alle Tests waren zweiseitig.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tests auf Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit von (NM) Heparin/Edoxaban vs. (NM) Heparin/Warfarin  **Primäre Wirksamkeitsanalysen** Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der mITT-Population für die *Overall-Study*-Periode. Die Zeit bis zum ersten Ereignis des kombinierten Wirksamkeitsendpunkts wurde mittels eines *Cox–proportional-Hazards*-Modells mit der Behandlung und den Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten analysiert. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Tage) ab dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis, das bei einem Patienten während der 12-monatigen Studienphase auftrat. Patienten, die kein primäres Wirksamkeitsoutcome während der 12-monatigen Studienphase aufwiesen, wurden zum Tag 365 zensiert, oder zum letzten Tag, an dem der Patient die Bewertung für das Studienoutcome abgeschlossen hatte, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patienten, zu denen vor Ablauf der 12-monatigen Studienphase der Kontakt abgebrochen war (*Lost to Follow-up*), die aus anderen Gründen als einer TVT/LE verstarben oder die ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückzogen und kein primäres Wirksamkeitsoutcome aufwiesen, wurden zum letzten Tag, an dem der Patient eine Bewertung hinsichtlich des Studienoutcomes abgeschlossen hatte, zensiert. Das *Hazard Ratio* für den Vergleich zwischen (NM) Heparin/Edoxaban und dem Komparator wurde basierend auf diesem Modell mit einem 95 %-KI (zweiseitiger Test) berechnet. (NM) Heparin/Edoxaban wurde als nicht unterlegen gegenüber dem Komparator angesehen, wenn die obere Grenze des KI unter dem Wert 1,5 lag. Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt durchgeführt: ▪ Ereignisse in der *On-Treatment*-Periode +30 Tage basierend auf der *Per-Protocol*-Population wurden mittels demselben statistischen Modell, wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts, analysiert. Die Zeit bis zum ersten Ereignis war definiert als die Zeit (Tage) ab dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Ereignis, das innerhalb der *On-Treatment*-Periode + 30 Tage auftrat. Als oberes Zeitlimit wurden hierfür 30 Tage festgelegt. Patienten, bei denen kein Ereignis auftrat, wurden zu dem Tag zensiert, an dem die zugeteilte Behandlung dauerhaft abgebrochen wurde, plus 30 Tage, oder zum letzten Tag, an dem der Patient eine vollständige Bewertung (persönlich oder telefonisch) für die Studienoutcomes abgeschlossen hatte, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Eine vergleichbare Analyse wurde auch anhand der mITT-Population durchgeführt. ▪ Ereignisse innerhalb der *On-Treatment*-Periode basierend auf der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Per-Protocol-Population wurden mittels demselben statistischen Modell, wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts, analysiert. Ein Ereignis in der *On-Treatment*-Periode war definiert als ein Ereignis, das während der Behandlung oder bis zu drei Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftrat. Die Zeit bis zu einem Ereignis war definiert als die Zeit (Tage) ab der Randomisierung bis zum ersten „unter Behandlung“ aufgetretenen Ereignis. Patienten, bei denen kein Ereignis auftrat, wurden zum Tag 365 zensiert, oder zum Tag, an dem die zugeteilte Behandlung dauerhaft abgebrochen wurde, plus drei Tage, oder zum letzten Tag, an dem eine vollständige Erhebung (persönlich oder telefonisch) für die Studienoutcomes stattfand, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. ▪ Die Ereignisse, die während der ersten drei Monate (≤ 90 Tage) auftraten, wurden mittels demselben statistischen Modell, wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts, basierend auf der *Per-Protocol*-Population, analysiert. Die Zeit bis zu einem Ereignis wurde definiert als die Zeit (Tage) ab der Randomisierung bis zum ersten Ereignis, während der ersten drei Monate. Patienten, bei denen bis Tag 90 kein Ereignis auftrat, wurden zum Tag 90 zensiert oder zum Zeitpunkt, an dem die zugeteilte Behandlung dauerhaft abgebrochen wurde, oder zum letzten Tag, an dem der Patient eine vollständige Erhebung (persönlich oder telefonisch) für die Studienoutcomes abgeschlossen hatte, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. ▪ Die Sensitivitätsanalyse bezüglich der Einberechnung fehlender Werte beim primären Wirksamkeitsendpunkt basierte auf dem mITT-Analyseset für den Zeitraum *Overall-Study*-Periode: Eine „Imputation unter der Nicht-Unterlegenheits-Null“-Methode wurde zur Einberechnung fehlender Werte herangezogen. Zur Durchführung dieser Analyse wurde die kumulative Anzahl an Jahren mit fehlenden Werten für die mit Edoxaban behandelten Patienten und für die mit Warfarin behandelten Patienten berechnet. Unter Anwendung dieser Werte wurde die Anzahl an zu erwartenden Ereignissen unter der „Null“ berechnet (Dezimalwerte wurden auf die nächste ganze Zahl gerundet). Für Patienten mit fehlenden Werten, die mit Edoxaban behandelt wurden, wurde die Anzahl an erwarteten Ereignissen jenen Patienten zugeteilt, welche die Studie zum frühesten Zeitpunkt abbrachen. Dieselbe Methode wurde auch bei den mit Warfarin behandelten Patienten herangezogen, jedoch erfolgte die Zuweisung der einberechneten Ereignisse auf jene Patienten, welche als letzte die Studie abbrachen. Für beide Behandlungsgruppen wurde die Ereigniszeit am ersten Tag, ab dem der Patient fehlte, einberechnet. Alle Patienten, die keinem Ereignis zugewiesen wurden, wurden zum Tag 365 zensiert (d. h. am erwarteten Tag der letzten Visite des Patienten). Die Annahme einer proportionalen *Hazard* wurde mittels grafischer Methoden in Form von log (log)-Plots und Plots skalierter Schoenfeld-Residuen überprüft. Wurde die Annahme gravierend verletzt, dann wurde ein logistisches Modell mit der Behandlung, dem Alter und den Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten herangezogen. Der Einfluss von Kovariaten zu Studienbeginn (renale Clearance, Alter, Geschlecht, Malignom, Lungenerkrankung,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kardiale Erkrankung) auf das primäre Wirksamkeitsoutcome wurde anhand der Berechnung des adjustierten *Hazard Rati*os und den entsprechenden 95 %-KI des Behandlungseffektes beschrieben. Die Häufigkeit der einzelnen Komponenten, welche zum primären Wirksamkeitsoutcome beitrugen, wurde beschrieben. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse anhand der mITT-Population für die *On-Treatment* Periode +30 Tage und eine exploratorische Analyse anhand der *Per-Protocol*-Population für die *Overall-Study*-Periode durchgeführt. Patienten in der mITT-Population wurden zudem anhand der VTE-Indexereignisse zu Studienbeginn (nach Bestätigung durch die Prüfärzte) in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe bestand aus Patienten mit TVT ohne LE und die andere Gruppe bestand aus Patienten mit LE mit/ohne TVT. Die Analysen der VTE-Ereignisse wurden für jede Gruppe separat anhand der *Overall-Study*-Periode für die mITT-Population und der *On-Treatment*-Periode für das *Per-Protocol*-Analyseset durchgeführt. Die VTE-Inzidenz wurde geschätzt und ein 95 %-KI für das *Hazard Ratio* erzeugt. **Weitere Auswertungen für den primären Wirksamkeitsendpunkt** Zusätzlich zu den beschriebenen primären Wirksamkeitsanalysen der Nicht-Unterlegenheit wurden weitere Auswertungen bezüglich der Anzahl an Rezidivereignissen dargestellt. Dabei erfolgte die Auswertung anhand der mITT-Population und der *Per-Protocol*-Population mit einem Ansatz basierend auf dem Zeitraum *On-treatment*. Zudem wurde die Inzidenz jeder Komponente (tödliche LE, nicht tödliche LE, nur TVT) des kombinierten primären Endpunkts geschätzt. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Sollte sich eine Nicht-Unterlegenheit bzgl. des primären Endpunkts feststellen lassen, so wurde (NM) Heparin/Edoxaban mit (NM) Heparin/Warfarin auf Überlegenheit (α = 0,01, zweiseitig), bezüglich der Zeit bis zu einem Ereignis des Kombinationsendpunkts, bestehend aus Rezidiven einer symptomatischen TVT und einer nicht tödlichen symptomatischen LE sowie der Gesamtmortalität während der 12-monatigen Studienphase, verglichen. Diese Analyse basierte auf der mITT-Population für die *Overall-Study*-Periode und wurde mittels desselben *Proportional-Hazard*-Modells, wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse, durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen umfassten die mITT-Population für die *On-Treatment*-Periode + 30 Tage und die *Per-Protocol*-Population für die *On-Treatment*-Periode. Die zusammenfassende Statistik für den sekundärenWirksamkeitsendpunkt wurde anhand *Overall-Study*-Periode für die mITT-Population und der *On-Treatment*-Periode mit der *Per-Protocol*-Population durchgeführt. Die Inzidenz und das *Hazard Ratio* wurden mit einem 95 %-KI geschätzt. Zudem wurde die Inzidenz von jeder Komponente (TVT allein, nicht tödliche LE, tödliche LE oder Tod unabhängig von einer VTE) des kombinierten sekundären Endpunkts mit einem 95 %-KI geschätzt. **Exploratorische Wirksamkeitsendpunkte** Die Inzidenz und das *Hazard Ratio* des *Net Clinical Outcome*, definiert als die Kombination aus symptomatischem VTE-Rezidiv sowie größerer Blutung und Gesamtmortalität, wurden pro Behandlungsgruppe mit einem 95 %-KI zusammengefasst. Die zusammenfassende Statistik basierte auf der *Overall-Study*-Periode für die mITT-Population, der *On-Treatment*-Periode und *On-*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Treatment-Periode +30 Tage für die *Per-Protocol*-Population. **Sicherheit** Alle Sicherheitsanalysen erfolgten anhand der *Safety*-Population. **Analyse primärer Sicherheitsendpunkte** Die primäre Analyse des primären Sicherheitsendpunkts basierte auf der *On-Treatment*-Periode. Die Zeit (personenbezogener Zeitraum ohne jegliche Komplikation) bis zu einer größeren oder klinisch relevanten nicht größeren Blutung „unter Behandlung“ (*On Treatment*) wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Überlegenheit (α = 0,05, zweiseitig) anhand der *Safety*-Population und eines ähnlichen *Cox- proportional-Hazards*-Modells, wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse, verglichen. Jedoch wurden die Patienten zu den Zeitpunkten drei Tage nach jeglicher Unterbrechung der Studienmedikation und drei Tage nach dem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation zensiert. Sollten bei einem beträchtlichen Anteil an Patienten mehrere größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungsereignisse auftreten, so wurde die Zeit bis zu einem Rezidiv zur Analyse von Blutungsereignissen herangezogen. Gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von (NM) Heparin/Edoxaban, so wurde zusätzlich die Zeit bis zum Auftreten einer ausschließlich größeren Blutung mit gleichem Signifikanzniveau getestet. Eine Sensitivitätsanalyse, basierend auf der *Safety*-Population in der *On-Treatment*-Periode +30 Tage wurde unter Anwendung desselben *Proportional-Hazard*-Modells durchgeführt wie die primäre Sicherheitsanalyse. Jedoch wurden ausschließlich größere oder klinisch relevante nicht größere Blutungsereignisse berücksichtigt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Blutungsereignisse wurden anhand folgender Kategorien zusammengefasst und analysiert: ▪ größere Blutung, ▪ größere oder klinisch relevante nicht größere Blutung, ▪ kleinere Blutung, ▪ jegliche Blutung (Kombination aller Blutungskategorien). Die Inzidenz von größeren, klinisch relevanten nicht größeren und kleineren Blutungen wurde pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Analyse von Blutungsereignissen basierte hauptsächlich auf Ereignissen, die unter Behandlung oder innerhalb von drei Tagen nach Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung auftraten. Zu einem späteren Zeitpunkt beobachtete Blutungen wurden separat beschrieben. **MACE** Die Inzidenz von MACE definiert als Kombination aus nicht tödlichem MI, nicht tödlichem Schlaganfall, nicht tödlicher SEE und kardiovaskulärer Mortalität wurde pro Behandlungsgruppe anhand des 95 %-KI zusammengefasst. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von MACE wurde anhand der *Safety*-Population für die *On-Treatment*-Periode unter Anwendung desselben *Cox*-Modells wie beim primären Sicherheitsendpunkt analysiert. Alle Komponenten der MACE wurden zusammengefasst. Die Zeit bis zum Auftreten der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten MACE wurde folgendermaßen erhoben: ▪ Bei nicht tödlichen (MI, Schlaganfall oder SEE) Ereignissen basierte die Zeit bis zu einem Ereignis auf der Zeit bis zum Beginn des nicht tödlichen Ereignisses. ▪ Bei tödlichem MI, Schlaganfall oder tödlicher SEE basierte die Zeit bis zu einem Ereignis auf der Zeit bis zum Beginn des ursprünglichen Ereignisses. ▪ Bei jeglichem sonstigen kardiovaskulär bedingten Tod (z. B. Tod aufgrund von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörung) basierte die Zeit bis zu einem Ereignis auf der Zeit bis zum Datum des Todes. Für die statistische Analyse bezog sich MACE daher auf die Kombination aus MI, Schlaganfall, SEE und kardiovaskulärer Mortalität oder tödlicher Blutung. Alle oben beschriebenen Analysen wurden für die *On-Treatment*-Periode +30 Tage und die *Overall-Study*-Periode anhand der *Safety*-Population durchgeführt. **Erhöhte Leberenzymwerte und/oder Bilirubin** Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) und TBL anhand dem Vielfachen der ULN (≥ 3 x ULN, ≥ 5 x ULN, ≥ 8 x ULN, ≥ 10 x ULN) wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Zusammenfassungen wurden anhand der *On-Treatment*-Periode und anhand der Zeit ab der Randomisierung bis zur letzten verfügbaren Beobachtung, unabhängig davon, ob der Patient die Studienmedikation einnahm oder nicht, erstellt. Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit begleitender Erhöhung von ALT oder AST ≥ 3 x ULN und TBL ≥ 2 x ULN wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Der Anteil an Patienten innerhalb der Behandlungsgruppen und der Unterschied der Anteile zwischen den Behandlungsgruppen wurden geschätzt. Zusätzlich wurden die ermittelten Ergebnisse zusammengefasst. **Analysen unerwünschter Ereignisse** UE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 14.1) kodiert. Jegliches UE, welches während der Studie auftrat, war ein Studien-UE. TEAE wurden definiert als Ereignisse, welche zum Zeitpunkt oder nach der Gabe der initialen Dosis der Studienmedikation auftraten oder bereits bestanden, sich aber nach der initialen Dosis der Studienmedikation verschlechterten. Die Inzidenz der TEAE wurde anhand der *Safety*-Population pro Behandlungsgruppe und maximalem Schweregrad dargestellt. Die Inzidenz von therapiebezogenen TEAE wurde ebenfalls anhand der *Safety*-Population pro Behandlungsgruppe dargestellt. Im Rahmen dieser Studie war geplant, TEAE, welche bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, pro Behandlungsgruppe zu berichten. Aufgrund der geringen tatsächlichen Ereignisrate wurde eine konservativere Anzahl (geringerer Prozentsatz) als ursprünglich geplant berichtet. Vom geplanten Prozentsatz abweichende Tabellen und Texte sind entsprechend gekennzeichnet. Die Inzidenz von Todesfällen, SUE, therapiebezogenen SUE und UE, die jeweils zum Absetzen der Studienmedikation führten, wurden zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen klinischer Laborbewertungen Die klinischen Laborbewertungen für jeden geplanten Test und die Veränderung gegenüber Studienbeginn wurden anhand der *Safety*-Population pro Behandlungsgruppe dargestellt. Shift-Tabellen (in den Kategorien „niedrig“, „normal“ und „hoch“) wurden pro Behandlungsgruppe für ausgewählte Laborparameter bereitgestellt. Zudem wurden die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten unter Studienmedikation mit klinisch relevanten Anomalien von Laborwerten für ausgewählte Laborparameter pro Behandlungsgruppe berechnet. Alle Anomalien von Laborwerten wurden in Form einer Liste dargestellt. **Analyse von Vitalparametern und der körperlichen Untersuchungen** Die Vitalparameter beim Bewertungszeitpunkt und die Veränderung gegenüber Studienbeginn wurden anhand der *Safety*-Population pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz an Patienten mit Anomalien der Vitalparameter unter Studienmedikation wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt basierend auf der mITT-Population für die *Overall-Study* Periode, der *Per-Protocol*-Population für die *On-Treatment*-Periode +30 Tage durchgeführt sowie für den primären Sicherheitsendpunkt anhand der *Safety*-Population für die *On-Treatment*-Periode sowie der *On-Treatment*-Periode +30 Tage. Die Subgruppen basierten unter anderem auf den folgenden Charakteristika: 1. Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT vs. nur TVT). (Die entsprechenden Ergebnisse bildeten die Grundlage für die Subgruppenanalyse. Konnte das CEC die Diagnose nicht bestätigen, so wurde die Diagnose des Prüfarztes herangezogen.) 2. Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre); 3. Geschlecht: (weiblich, männlich) 4. Risikofaktor zu Studienbeginn (temporär, weitere); 5. Bedarf an einer Edoxaban/Edoxaban-Placebo-Dosis von 30 mg zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja, nein); 6. Körpergewicht zum Zeitpunkt der Randomisierung: ▪ ≤ 60 kg, > 60 kg, ▪ ≤ 100 kg, > 100 kg; 7. CrCl zum Zeitpunkt der Randomisierung (30 bis 50 ml/min, > 50 ml/min); 8. Fragile Population (zum Zeitpunkt der Randomisierung: Alter ≥ 75 Jahre und/oder Körpergewicht ≤ 50 kg und/oder CrCl 30 bis 50 ml/min); 9. Geografische Region/Land; 10. Abstammung; 11. Medizinische Vorgeschichte: Krebserkrankung (ja, nein); 12. Bestehende Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja, nein); 13. Zentrums-spezifische INR Zeit im therapeutischen Bereich (%)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für Warfarin Patienten: ▪ < 60 %, ≥ 60 %, ▪ Gemäß TTR-Quartilen; 14. Dauer der initialen Heparin-Behandlung: ▪ 0 – 5, 6, 7, 8, 9, ≥ 10 Tage, ▪ < Median (7 Tage), ≥ Median (7 Tage); 15. Art der initialen Heparin-Behandlung (Enoxaparin vs. unfraktioniertes Heparin); 16. Begleittherapie mit Aspirin (ja, nein) Weiterhin erfolgten Subgruppenanalysen bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts, basierend auf der Diagnose (LE mit/ohne TVT, nur TVT) für die *On-Treatment*-Periode und *On-Treatment* Periode +30 Tage für die *Per-Protocol*-Population. Es wurde die VTE-Inzidenz geschätzt und eine *Hazard Ratio* mit einem 95 %-KI für das (NM) Heparin/Edoxaban vs. (NM) Heparin/Warfarin berechnet. **Subgruppenanalyse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit** Bezüglich der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte sowie den Hauptsicherheitsendpunkten konnten die exploratorischen Subgruppenanalysen u. a. Vergleiche der Behandlungsgruppen anhand von Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, geografische Region, Begleitmedikation [z. B. Aspirin] und genetische Marker) beinhalten. Zusätzlich wurden Patienten in der Warfarin-Behandlungsgruppe bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit nach erfolgter Kategorisierung anhand der erhobenen INR-Messwerte während der Warfarin-Behandlung bewertet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Das Flussdiagramm wird in Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
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 8.292 Patienten wurden randomisiert: 1. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Edoxaban: N = 4.143 2. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Warfarin: N = 4.149 b) Insgesamt 8.240 Patienten erhielten die geplante Behandlung/Intervention: 1. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Edoxaban: N = 4.118 2. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Warfarin: N = 4.122 c) Insgesamt 8.240 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 1. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Edoxaban: N = 4.118 2. Behandlungsgruppe: (NM) Heparin/Warfarin: N = 4.122 Im Gegensatz zu Studien chronischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, die ein Screening sowie eine Abklärung über eine Studienteilnahme nach Unterzeichnung der Einwilligung nach erfolgter Aufklärung (ICF, engl. *informed consent form*)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfordern, umfasste die Studie HOKUSAI-VTE keine vergleichbare Screening-Prozedur. Bei VTE handelt es sich um eine akute Erkrankung, die eine unmittelbare diagnostische Abklärung und Behandlung erfordert. Es wurde antizipiert, dass einige Patienten bereits einen Teil oder alle Prozeduren, die mit einer Qualifikation zur Studienteilnahme in Verbindung stehen, als Teil von Routinemaßnahmen außerhalb der Studie HOKUSAI-VTE erhalten haben dürften (z. B. diagnostische Abklärung sowie die damit verbundene Behandlung von VTE). Diese Prozeduren mussten bis maximal 48 Stunden vor Randomisierung erfolgt sein, um nach eingeholter ICF eine Qualifikation zur Studienteilnahme im eCRF zu vervollständigen. Kürzlich abgeschlossene Prozeduren oder Testverfahren musste der Patient nicht für eine Qualifikation zur Studienteilnahme wiederholen. Für diese Patienten war es möglich, in einer einzigen Visite die Visite zur Studienqualifikation sowie zur Randomisierung zu vereinen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>1. Behandlungsgruppe:</u> (NM) Heparin/Edoxaban: N = 4.143 – n = 25 Patienten erhielten kein (NM) Heparin/Edoxaban Studie abgeschlossen: Ja: n = 3.937 (95,6 %); Nein: n = 181 (4,4 %) Studie nicht abgeschlossen, aufgrund von: – 136 (3,3 %) Todesfällen, – 32 (0,8 %) Widerrufen der Einwilligung, – 7 (0,2 %) *Lost to Follow-up*, – 6 (0,1 %) sonstige Gründe. <u>2. Behandlungsgruppe:</u> (NM) Heparin/Warfarin: N = 4.149 – n = 27 Patienten erhielten kein Heparin/Edoxaban Studie abgeschlossen: Ja: n = 3.955 (95,9 %); Nein: n = 167 (4,1 %) Studie nicht abgeschlossen, aufgrund von: – 127 (3,1 %) Todesfällen, – 33 (0,8 %) Widerrufen der Einwilligung, – 4 (< 0,1 %) *Lost to Follow-up*, – 3 (< 0,1 %) sonstige Gründe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 28. Januar 2010 Letzte Datenerhebung des letzten Patienten: 12. Juni 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig am 12. Juni 2013
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

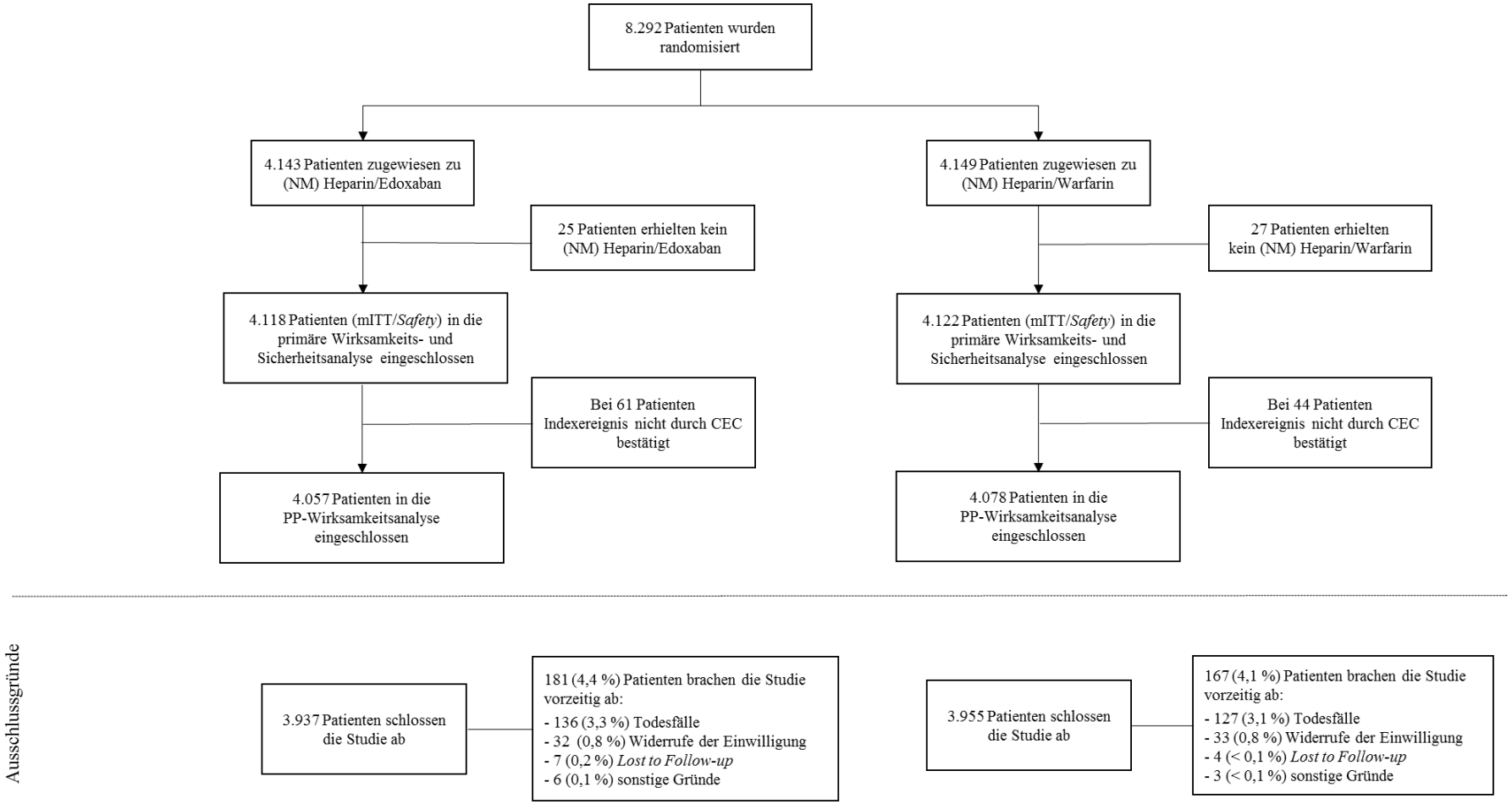


Abbildung 145: Flussdiagramm zum Patientenfluss der Studie HOKUSAI-VTE

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 4-238 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HOKUSAI-VTE

Studie: HOKUSAI-VTE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zur Studie Title: 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 [Daiichi Sankyo Pharma Development 2014]	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 für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden stratifiziert nach:

Diagnose bei Vorstellung (LE mit/ohne TVT; nur TVT);

Risikofaktoren zu Studienbeginn (temporäre Risikofaktoren [wie Trauma, Operation, Immobilisierung, Östrogentherapie, etc.], alle Weiteren; Notwendigkeit zur Dosisreduktion auf 30 mg Edoxaban/Edoxaban-Placebo (Körpergewicht ≤ 60 kg; CrCl zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, sowie Begleitmedikation mit P-gp-Inhibitoren [wie Verapamil oder Chinidin]).

Zum Zeitpunkt der Randomisierung übermittelte der Prüfarzt dem IXRS die Nummer des Studienzentrums, die Diagnose des Patienten, das Geburtsdatum, den CrCl-Bereich (zwischen 30 ml/min und 50 ml/min, ≥ 50 ml/min), die Körpergewicht-Kategorie (≤ 60 kg oder > 60 kg) und ob der Patient begleitend mit den vordefinierten P-gp-Inhibitoren Verapamil oder Chinidin behandelt wurde.

Anhand des IXRS wurden patientenindividuelle Identifikationsnummern vergeben, die Patienten einer Behandlungsgruppe zuwiesen und die entsprechende Kitnummer(n) bereitgestellt.

Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden von einem Biostatistiker der Studie und der CRO ausgearbeitet. Ein unabhängiger Biostatistiker (von der für das IXRS verantwortlichen CRO), der nicht anderweitig in das Studienteam integriert war, generierte das Randomisierungsschema, welches die Patientenidentifikationsnummer, die Block-randomisierungsnummer, den Randomisierungscode und die Behandlung einschloss. (A, B, 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.

Das IXRS vergab patientenindividuelle Identifikationsnummern, wies die Patienten einer Behandlungsgruppe zu und stellte die entsprechende Kitnummer bereit.

Die Spezifizierungen zur Generierung des Randomisierungsschemas wurden vom 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.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Geheimhaltung der Behandlungszuteilung war gewährleitstet. Die Studie wurde in einem doppelblinden und *Double-Dummy*-Design mit den Gruppen Placebo-Edoxaban und Placebo-Warfarin durchgeführt. Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die nicht verblindete Messung und Berichterstattung der INR eines Patienten war im Rahmen dieser Studie nicht gestattet. Das Studienpersonal wurde angewiesen, für die INR-Messung stets das für die Studie bereitgestellte POC-Gerät zu verwenden, nachdem der Patient mit der ihm zugeteilten Behandlung begonnen hatte. Das POC-Gerät zeigte den tatsächlichen INR-Messwert von Patienten an, welche dem (NM) Heparineparin/Warfarin-Arm zugeteilt worden waren. Von Patienten, welche dem (NM) Heparin/Edoxaban-Arm zugeteilt worden waren, zeigte das POC-Gerät einen INR-„Scheinwert“ an. (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde in einem doppelblinden und *Double-Dummy*-Design mit den Gruppen Placebo-Edoxaban und Placebo-Warfarin durchgeführt. Weder die Prüfärzte noch das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die nicht verblindete Messung und Berichterstattung der INR eines Patienten war im Rahmen dieser Studie nicht gestattet. Das Studienpersonal wurde angewiesen, für die INR-Messung stets das für die Studie bereitgestellte POC-Gerät zu verwenden, nachdem der Patient mit der ihm zugeteilten Behandlung begonnen hatte. Das POC-Gerät zeigte den tatsächlichen INR-Messwert von Patienten an, welche dem (NM) Heparin/Warfarin-Arm zugeteilt worden waren. Von Patienten, welche dem (NM) Heparin/Edoxaban-Arm zugeteilt worden waren, zeigte das POC-Gerät einen INR-„Scheinwert“ an. (A, B, 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. (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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Das CEC setzte sich aus externen qualifizierten und unabhängigen Experten (inklusive Kardiologen, Neurologen und Leberspezialisten) zusammen, die weder als Prüfärzte an der Studie teilnahmen noch in irgendeiner Weise mit dem Sponsor der Studie verbunden waren. Das CEC blieb bezogen auf die Studienmedikation während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet.

Das adjudizierende CEC ordnete alle Todesfälle unter verblindeten Bedingungen folgenden Kategorien zu:

- VTE bedingter Tod:
  - Lungenembolie als Ursache
  - Tod unklarer Genese, VTE als Grund kann nicht ausgeschlossen werden
- kardiovaskulär-bedingter Tod:
  - akuter Myokardinfarkt (MI) als Ursache
  - ischämischer Schlaganfall als Ursache
  - andere kardiale Genese (z. B. Herzklappen-Schädigung, Arrhythmie, Endokarditis)
- andere Todesursache:
  - Blutung
  - Malignom
  - Infektions-Erkrankung
  - andere bekannte Todesursache, spezifiziert durch das CEC (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 „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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Das adjudizierende CEC ordnete alle Todesfälle, die aufgrund einer kardiovaskulären Ursache eintraten, unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- akuter MI als Ursache,
- ischämischer Schlaganfall als Ursache,
- andere kardiale Genese (z. B. Herzklappen-Schädigung, Arrhythmie, Endokarditis).

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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: VTE-bedingte Mortalität

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Das adjudizierende CEC ordnete alle Todesfälle, die als Folge eines venösen thromboembolischen Ereignisses eintraten, unter verblindeten Bedingungen einer der folgenden Kategorien zu:

- Lungenembolien (LE),
- unerklärte Fälle und Fälle, bei welchen ein Zusammenhang mit einem VTE (venöses thromboembolisches Ereignis) besteht. (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 „VTE-bedingte 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Tödliche Blutung

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Tödliche Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungssprozesses verblindet. (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 „Tödliche 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv (TVT, tödliche oder nicht tödliche LE)“ 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose

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, der CRO und der ICTOM, welches ~~welches~~ an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Lungenembolie ± tiefe Venenthrombose“ 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Tiefe Venenthrombose

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Tiefe Venenthrombose“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Tiefe Venenthrombose“ 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nicht tödlicher Schlaganfall

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Nicht tödlicher Schlaganfall“ 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Nicht tödliches systemisches embolisches Ereignis“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Nicht tödliches 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nicht tödlicher Myokardinfarkt

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt". Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Nicht tödlicher 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Symptomatisches VTE-Rezidiv oder Gesamtmortalität“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung. Die Einzelereignisse des Endpunkts „Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)“ sind durch das CEC adjudiziert worden. Das CEC blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Größere Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das verblindete CEC beurteilte und bestätigte (adjustierte) die aufgetretenen Fälle. Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Intrakranielle größere Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Extrakranielle größere Blutung (inkl. gastrointestinal)“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Größere nicht gastrointestinale Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Größere gastrointestinale Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere nicht gastrointestinale Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Klinisch relevante nicht größere gastrointestinale Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Das verblindete CEC beurteilte und bestätigte (adjustierte) die aufgetretenen Fälle. Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Jegliche Blutung

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Das CEC adjudizierte den Endpunkt „Jegliche Blutung“. Es blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Jegliche 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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 nach adjudizierten Blutungsereignissen“ 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design).

Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt, es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen, und das ITT-Prinzip wurde eingehalten. 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

Weder die Patienten, noch die Prüfärzte und das Personal des Sponsors, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Ein unabhängiges DMC überwachte regelmäßig die nicht verblindeten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten (TVT- und LE-Ereignisse, Blutungsereignisse, Anomalien bezüglich Leberenzym- und Bilirubinwerten, SUE, Schlaganfall, SEE, MACE und INR-Messwerte, um die Compliance gegenüber Warfarin zu bestätigen). 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität

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, der CRO und der ICTOM, welches an der Behandlung oder der klinischen Auswertung beteiligt war, hatten Kenntnis über die zugewiesene Behandlung (*Double-Dummy*-Design). Die Einzelereignisse des Endpunkts „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung oder Gesamtmortalität“ sind durch das CEC adjudiziert worden. Das CEC blieb während der Studie und des Adjudizierungsprozesses verblindet. (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 „Symptomatisches VTE-Rezidiv, größere Blutung 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. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische und endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.