



Deutsche Gesellschaft  
für Innere Medizin e.V.



23. November 2015

**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von**

**Edoxaban**

**Vorgangsnummer 2015-08-01-D-174**

**IQWiG Bericht Nr. 334 vom 28. Oktober 2015**

**1. Zusammenfassung**

**A. Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**

- A2. Einleitung
- A3. Stand des Wissens
- A4. Dossier und Bewertung von Edoxaban
  - A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - A4. 2. Studien
  - A4. 3. Endpunkte
    - A4. 3. 1. Mortalität
    - A4. 3. 2. Morbidität
    - A4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    - A4. 3. 4. Nebenwirkungen
    - A4. 3. 5. Subgruppen
  - A4. 4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland
  - A4. 5. Bericht des IQWiG
- A5. Ausmaß des Zusatznutzens

**B. Behandlung und Sekundärprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien**

- B2. Einleitung
- B3. Stand des Wissens
- B4. Dossier und Bewertung von Edoxaban
  - B4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - B4. 2. Studien
  - B4. 3. Endpunkte
    - B4. 3. 1. Mortalität
    - B4. 3. 2. Morbidität
    - B4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    - B4. 3. 4. Nebenwirkungen
    - B4. 3. 5. Subgruppen
  - B4. 4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland
  - B4. 5. Bericht des IQWiG
- B5. Ausmaß des Zusatznutzens
- 6. Literatur

**Autoren**

**Anhang**

## 1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Edoxaban (Lixiana®) ist das jeweils zweite Verfahren nach Apixaban für ein Arzneimittel aus der Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC, synonym: NOAC (neue orale Antikoagulanzen), orale Non-VKA-Antikoagulanzen). Indikationen und Vorschläge zur Festlegung des Zusatznutzens seitens des pharmazeutischen Unternehmers sowie des IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Unsere Anmerkungen zu den beiden Modulen des Dossiers sind:

### Nicht-valvuläres Vorhofflimmern (NVAf)

- Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind Vitamin-K-Antagonisten angemessen. Das in Deutschland eingesetzte Phenprocoumon ist dem in der Zulassungsstudie eingesetzten Warfarin als gleichwertig anzusehen. Die drei in Deutschland zwischenzeitlich zugelassenen, weiteren DOAC wurden in die Vergleichstherapie nicht aufgenommen.
- Bei Patienten mit NVAf und Risikofaktoren ist Edoxaban wirksamer als der Vitamin-K-Antagonist (VKA) in der Reduktion der Morbidität, d. h. von Schlaganfällen und anderen systemischen Embolien, und in der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Gleichzeitig wird die Rate schwerer Nebenwirkungen, i. e. Blutungen, reduziert.
- Ein möglicherweise geringerer Zusatznutzen von Edoxaban bei Patienten mit Hyperfiltration sollte an größeren Patientenkollektiven weiter beobachtet werden. Für die im Bericht des IQWiG vorgeschlagene Subgruppenbildung nach dem Geschlecht gibt es bisher keine Rationale.
- Einschränkend ist anzumerken, dass sich die Indikationsstellung seit der Zulassungsstudie durch die Umstellung vom CHADS<sub>2</sub>- auf den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score etwas geändert hat.

### Venöse Thrombembolien (VTE)

- Für die Sekundärprophylaxe über 3-6 Monate nach der Initialtherapie sind VKA die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die verlängerte Sekundärprophylaxe wären VKA bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko und Placebo bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die drei in Deutschland zwischenzeitlich zugelassenen, weiteren DOAC wurden vom G-BA nicht in die Vergleichstherapie aufgenommen.
- Die Wirksamkeit von Edoxaban ist vergleichbar mit Warfarin in der Verhinderung von erneuten, symptomatischen, thrombembolischen Ereignissen in den ersten 3 bis 6 Monaten nach der Erstmanifestation. Der medizinische Zusatznutzen von Edoxaban liegt in der niedrigeren Rate klinisch relevanter, insbesondere intrakranieller Blutungen.

Leider werden weitere patientenrelevante Substanzklasseneffekte der direkten oralen Antikoagulanzen durch die fehlende Erhebung von Indikatoren der Lebensqualität im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht abgebildet. Hierzu gehören vor allem die fehlende Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und das verminderte Risiko der Interaktion von VKA mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.

Die Komplikationen schwerer Blutungen unter DOAC können durch die aktuelle Entwicklung wirksamer Antidote möglicherweise weiter reduziert werden.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	Indikation	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq$ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese	beträchtlich	Beleg	-	beträchtlich	Hinweis
Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen	gering	Beleg	nach Abschluss der Initialbehandlung	kein	-
			Langzeitprophylaxe	kein	-

## **A Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern**

### **A2. Einleitung**

Vorhofflimmern ist eine häufige Erkrankung. Die Prävalenz in hoch entwickelten Staaten wird auf 1,5-2,0% geschätzt. Das mittlere Alter der betroffenen Patienten ist kontinuierlich gestiegen. Es liegt zwischen 75 und 85 Jahren, mehr als 15% der über 80jährigen sind betroffen. Vorhofflimmern ist mit einem fünffach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall, mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz und mit einer etwas zweifach erhöhten Mortalität assoziiert.

Üblicherweise wird diese Erkrankung in valvuläres und in nicht-valvuläres Vorhofflimmern unterteilt [9, 19]. Das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ist von einer Reihe von Risikofaktoren abhängig. Der 2001 publizierte CHADS<sub>2</sub> Score fasst wesentliche Risikofaktoren in einem übersichtlichen Schema zusammen: Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter  $\geq$  75 Jahre, Diabetes und Schlaganfall [14]. Der CHADS<sub>2</sub> Score hat Defizite. Auf der Basis umfangreicherer Daten wird heute der modifizierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score zur Beurteilung des individuellen Risikos von Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen [24]. Hier werden jetzt altersabhängig drei Risikogruppen unterschieden.

### **A3. Stand des Wissens**

Wesentliches Ziel der medikamentösen Therapie ist die Prophylaxe von Thrombembolien, insbesondere des Schlaganfalls. Standard war die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, in Deutschland in der Form von Phenprocoumon (Marcumar®) bei Risikopatienten. Die Dosierung von Phenprocoumon muss regelmäßig durch Kontrolle der Blutgerinnung überwacht werden. Vitamin-K-Antagonisten reduzieren das Schlaganfall-Risiko um etwa zwei Drittel. Probleme der Therapie mit Phenprocoumon liegen vor allem in dem erhöhten Blutungsrisiko. Als medikamentöse Alternative wird auch Acetylsalicylsäure (Aspirin®) eingesetzt. Die Evidenz für die Wirksamkeit in der Prophylaxe des Schlaganfalls sowie die Wirksamkeit selbst bei Patienten mit Vorhofflimmern sind relativ schwach, das Risiko für schwere Blutungskomplikationen erhöht [3].

Seit 2011 stehen mit den sogenannten direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) inzwischen 4 neue Arzneimittel zur Verfügung. Sie können pharmakologisch in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- direkte Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran)
- direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban).

Ergebnisse großer randomisierter Studien zu den oralen Antikoagulanzen sind in Anhang 1 zusammengestellt. Neu sind gezielte Antagonisten gegen DOAC, die als Antidot geeignet sind, siehe Anhang 2. Ergebnisse größerer randomisierter Studien zum Einsatz der Antidote bei Blutungskomplikationen liegen noch nicht vor. Sie werden aus ethischen Gründen nicht in diesem Design, sondern in interventionellen Beobachtungsstudien evaluiert.

#### **A4. Dossier und Bewertung von Edoxaban bei NVAF**

##### **A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die Therapie mit einem VKA festgelegt. In der Zulassungsstudie wurde Warfarin eingesetzt. Auch wenn im deutschsprachigen Raum das Phenprocoumon als VKA bevorzugt eingesetzt wird, gibt es bisher keine Daten, die eine Überlegenheit einer Therapie mit Phenprocoumon gegenüber Warfarin oder vice versa nachweisen. Daher ist die Wahl von Warfarin auch für die Versorgungssituation in Deutschland akzeptabel.

In der Behandlungsrealität ist die Therapieentscheidung komplexer, da zwischenzeitlich mit Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) drei weitere DOAC in dieser Indikation zugelassen sind. Nach aktuellen Leitlinien sollen DOAC bevorzugt eingesetzt werden [ESC, S2k]. In Deutschland haben sie inzwischen einen Marktanteil von etwa 30%. Relevante Entscheidungsfaktoren in der Wahl des bestgeeigneten, oralen Antikoagulanz sind vor allem Blutungsrisiko, Compliance, Interaktion mit Komedikation, Dosierungsintervall, Patientenwille und wirtschaftliche Überlegungen.

Inzwischen liegen auch umfangreiche Analysen zum indirekten Vergleich zwischen den DOAC vor [8, 25, 30].

##### **A4.2 Studien**

Die Frühe Nutzenbewertung von Edoxaban beruht auf den Ergebnissen von ENGAGE AF-TIMI 48, einer großen randomisierten Studie [15, 16]. In dieser dreiarmligen Studie wurde Edoxaban in zwei Dosierungen gegen Warfarin getestet. Die Studie wurde zuerst im New England Journal of Medicine veröffentlicht. Gegenstand der Nutzenbewertung sind die Daten zu Edoxaban in der zugelassenen Dosierung von 60 mg.

##### **A4. 3. Endpunkte**

###### **A4. 3. 1. Mortalität**

Die Überlebenszeit ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit Vorhofflimmern und Risikofaktoren. Edoxaban führt gegenüber Vitamin-K-Antagonisten nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, aber zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,87). Dieser Effekt von Edoxaban ist klinisch relevant, auch wenn er nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war. Die Betonung der Gesamtmortalität stellt ein generelles Problem bei Erkrankungen mit eher geringerer Mortalität dar, da zuerst die erkrankungsspezifische Mortalität gesenkt werden muss, bevor die Gesamtmortalität ggf. sinken kann.

###### **A4. 3. 2. Morbidität**

###### **A4. 3. 2. 1. Ergebnisse**

Ziel der prophylaktischen Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern ist die Verhinderung von Morbidität durch thrombembolische Ereignisse, vor allem von Schlaganfällen. Aus klinischer Sicht ist das Problem beim Schlaganfall weniger die Mortalität als vielmehr die langfristige Morbidität, insbesondere der Grad der Behinderung, bzw. positiv ausgedrückt der verbleibende Grad der selbstständigen Lebensführung.

Primärer Endpunkt der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie war die Morbidität, erfasst durch Schlaganfälle (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannter Ursache), Schlaganfälle mit Behinderung, systemisch-embolische Ereignisse, Myokardinfarkte und transitorisch ischämische Attacken.

Edoxaban war gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bezüglich der jährlichen Rate von Schlaganfällen bzw. anderen systemischen Embolieereignissen nicht unterlegen. In der Überlegenheitsanalyse war der Unterschied signifikant zugunsten von Edoxaban ( $p=0,02$ ). Bei Analyse der sekundären Studienziele zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban beim Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle und bei schwerwiegenden, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen.

Im indirekten Vergleich ist der Effekt von Edoxaban vergleichbar mit der Wirksamkeit von Apixaban, siehe Anhang 2.

#### **A4. 3. 2. 2. Subgruppen**

Der IQWiG Bericht enthält den Hinweis auf eine geschlechtsabhängige Effektmodifikation zugunsten der Frauen mit höherem Nutzen bei der Morbidität und geringerem Schaden bei den Nebenwirkungen. Aus wissenschaftlicher Perspektive gibt es bisher keine Rationale für Wirkungsunterschiede bei den beiden Geschlechtern. Ähnliche Unterschiede fanden sich auch nicht in Studien für andere DOAC. Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht war in der Zulassungsstudie nicht präspezifiziert. Als Post-Hoc-Analyse ist sie hypothesengenerierend für weitere wissenschaftliche Untersuchungen, aber nicht relevant für die Festlegung eines Zusatznutzens.

Eine im Rahmen des Zulassungsverfahrens in den USA intensiv diskutierte Frage ist die Wirksamkeit von Edoxaban bei Patienten mit einer erhöhten Kreatinin-Clearance, die auch als renale Hyperfiltrierer bezeichnet werden. Es handelt sich in der Regel um relativ junge Patienten mit einem sehr hohen Body-Mass Index und einer berechneten eGFR von  $> 95$  ml/min. Die Validität der Cockcroft-Gault-Formel zur eGFR-Berechnung bei diesem Patientenkollektiv ist noch unklar. Auch für das Frühstadium des Diabetes Typ I und Typ II wurde eine renale Hyperfiltration beschrieben. Für diese Patientengruppe wurde eine Assoziation zwischen renaler Hyperfiltration und einer erhöhten Mortalität festgestellt [26].

#### **A4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden erst später mittels des EQ-5D-3L Fragebogens erfasst. Die z. T. nachträgliche Erfassung der Lebensqualität und die Rücklaufquote von  $<50\%$  machen die Auswertung schwierig. Die Daten der Lebensqualitätserfassung sind leider im Dossier nicht enthalten.

#### **A4. 3. 4. Nebenwirkungen**

Unter Edoxaban traten signifikant weniger schwere Blutungen als unter VKA-Therapie auf (3,43% bei VKA vs 2,75% bei Edoxaban,  $p<0,001$ ). Eine klinisch relevante Blutung ist für Patienten immer eine belastende Nebenwirkung. In der international üblichen Klassifizierung wird die schwerwiegendste Form als „major bleeding“, im deutschsprachigen Raum als „schwere“ bzw. „schwerwiegende Blutung“ bezeichnet. Sie ist mit hoher Morbidität (Anämie, Transfusionsbedarf, Einblutung in kritische Organe) und erhöhter Mortalität belastet. Die Reduktion der klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen ist

ein wichtiges medizinisches und durch Vermeidung zusätzlicher stationärer Behandlung auch ein ökonomisches Ziel.

#### **A4. 5. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungssituation in Deutschland kann angenommen werden. Zum einen gibt es keine Hinweise auf eine bessere Antikoagulationsqualität für den in Deutschland verwendeten Vitamin K Antagonisten Phenprocoumon im Vergleich zu dem in den meisten Ländern der Welt verwendeten Warfarin. In Warfarin-Arm der Gesamtstudie lag die mittlere Zeit im therapeutischen Bereich (Time in therapeutic range, TTR) bei 68,4%. Für Deutschland gibt es aktuell keine belastbaren TTR-Werte, allerdings haben mehrere Register (AFNET, ATRIUM, 3A-Register) gezeigt, dass nur etwa zwei Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland eine adäquate Antikoagulation erhalten. Dieses wird durch die Ergebnisse des kürzlich veröffentlichten PREFER-AF-Registers unterstützt, in dem nur etwa 70% der VKA-Behandlungen insgesamt und nur etwa 80% der im deutschsprachigen Raum mit Phenprocoumon behandelten Patienten zumindest 2 von 3 INR-Zielwerten erreichten, vergleichbar mit einer TTR von 66% [22]. Damit ist davon auszugehen, dass die Güte der VKA-Therapie in Deutschland nicht besser als in der ENGAGE-AF-TIMI-48 Studie ist.

Für dieses Verfahren der Nutzenbewertung von Edoxaban ist eine separate Analyse des deutschen Patientenkollektivs durch den pharmazeutischen Unternehmer wünschenswert. In Deutschland wurden immerhin in 55 Zentren 913 Patienten rekrutiert bei einem Gesamtumfang der Studienpopulation in den 3 untersuchten Gruppen von 21.105 Patienten. Allerdings könnte man bei einer solchen länderspezifischen Analyse lediglich übereinstimmende oder abweichende Trends von den Ergebnissen der Gesamtstudie erwarten. Weitergehende Schlussfolgerungen verbieten sich angesichts der zu erwartenden, sehr breiten Konfidenzintervalle.

#### **A4. 5. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Bei den Subgruppenanalysen wurden bei Frauen eine höhere Wirksamkeit und ein geringerer Schaden durch Edoxaban berechnet. Im Vorschlag für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens wurde dieser geschlechtsspezifische Unterschied nicht aufgegriffen. Eine mögliche Effektmodifikation durch die renale Hyperfiltration wurde durch im IQWiG-Bericht nicht analysiert.

Entgegen den Vorgaben waren keine Patientenvertreter an der Erstellung des IQWiG-Berichtes beteiligt.

#### **A5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Edoxaban ist das vierte, direkte orale Antikoagulum, das für die Prophylaxe von Schlaganfall und anderen systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen ist. Edoxaban hat einen deutlichen Zusatznutzen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit NVAf und mindestens einem Risikofaktor (Alter größer als 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Hypertonie oder Herzinsuffizienz) durch die Reduktion der jährlichen Rate von Schlaganfällen bzw. anderen systemischen Embolieereignissen und durch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Gleichzeitig senkt es das Risiko für schwere Blutungen, für hämorrhagische Schlaganfälle und für schwerwiegende, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Das zeigt sich auch im kombinierten Endpunkt Schlaganfall, schwere embolische Ereignisse, größere Blutung oder Gesamtmortalität. Dieser, im Alltag häufig als „klinischer Nettonutzen“ bezeichnete Endpunkt zeigt einen deutlichen Vorteil von Edoxaban gegenüber VKA.

Leider sieht das AMNOG keine gesundheitsökonomische Evaluation neuer Arzneimittel vor. Im aktuellen Verfahren wären die hohen Kosten einer schweren VKA-assoziierten Blutung mit den

unmittelbaren Behandlungskosten schwerer Blutungen und den Folgekosten durch eine nach Akutblutung oftmals verbleibende Pflegebedürftigkeit mit einbezogen worden [11, 18].

Die Berechnung einer möglicherweise unterschiedlichen Wirksamkeit bei Frauen kann als Hypothese für weitere Studien dienen. Die Wirksamkeit von Edoxaban bei Hyperfiltrierern muss in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

Ergebnisse direkter Vergleiche mit Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban liegen bisher nicht vor. Analysen auf der Basis indirekter Vergleiche legen Unterschiede in der Wirksamkeit nahe [30].

## **B2. Einleitung**

Tiefe venöse Thrombosen und Lungenembolien sind Ausdruck desselben Krankheitsbildes, häufig treten sie gemeinsam auf. Zusammengefasst werden sie als Venöse Thrombembolien (VTE) bezeichnet. Die Inzidenz liegt bei 1-2/1.000 Einwohner/Jahr. Damit gehören VTE zu den häufigen Erkrankungen. VTE sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Kurzfristige Ziele der Therapie sind Vermeidung von Gewebsschädigung und Reduktion der Mortalität, langfristige Ziele sind Vermeidung von chronischer Morbidität und Rezidiven.

Für die initiale Antikoagulation sind seit Mitte der 90er Jahre niedermolekulare Heparine (NMH) und Fondaparinux als Standard etabliert. In Einzelstudien und Metaanalysen haben sie sich als effektiver und sicherer als unfraktioniertes Heparin (UFH) erwiesen [3]. Von den sogenannten direkten oralen Antikoagulanzen (DOACs) sind Rivaroxaban und Apixaban auch für die initiale Antikoagulation zugelassen.

## **B 3. Stand des Wissens**

In der VTE-Therapie werden folgende Phasen unterschieden [3, 5, 21]:

- Initialphase über 10 Tage: in der HOKUSAI-Studie wurde sie mit Heparin in beiden Behandlungsarmen durchgeführt.
- Sekundärprophylaxe, unmittelbar an die Initialphase anschließend und über 3-6 Monate dauernd [Blättler, Kearon].
- Verlängerte Sekundärprophylaxe nach etwa 6 Monaten bei ausgewählten Patienten mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko oder ersatzloses Absetzen der Antikoagulation bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko.

Bisheriger Standard der Sekundärprophylaxe war die orale Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit Dosisanpassung auf eine International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 bis 3,0. Im deutschsprachigen Mitteleuropa wird als VKA mehrheitlich Phenprocoumon verwendet, im angelsächsischen Raum Warfarin und in frankophonen Regionen sowie den Niederlanden Acenocoumarol. Die Therapie mit VKA hat sich in der jahrzehntelangen Anwendung bewährt. Nachteile sind die obligate und regelmäßige Überwachung mit einem Gerinnungstest, das fehlende Erreichen des gewünschten INR-Korridors bei 20 bis 80% der Fälle, die lange Halbwertszeit bei häufigem Ab- bzw. Umsetzen („Bridging“, „Switching“) bei invasiven Eingriffen, und die hohe Interaktivität mit anderen Medikamenten.

Eine Alternative ist die neuere Medikamentengruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC). Von den DOAC besitzen derzeit 4 Substanzen (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) eine Zulassung für die Phase der Erhaltungstherapie. Die Daten der Zulassungsstudien sind in Anhang 3 zusammengefasst. Die bisher publizierten Studien mit den NOACs zeichnen sich durch unterschiedliche Behandlungsstrategien in Bezug auf die Initialtherapie und auf die Dauer der Behandlung aus. Die Untersuchungen mit Rivaroxaban und Apixaban haben auf die Initialtherapie mit einem niedermolekularen Heparin verzichtet und dafür eine initial höher dosierte DOAC Therapie

gesetzt. Im Gegensatz dazu wurde die orale Antikoagulation mit Dabigatran und Edoxaban erst nach einer Initialtherapiephase mit einem niedermolekularen Heparin begonnen, allerdings ohne die bei den VKAs erforderliche Überlappungsphase. Diese unterschiedlichen Therapiekonzepte spiegeln sich auch in den Zulassungen der Substanzen wieder.

#### **B4. Dossier und Bewertung von Edoxaban bei VTE**

##### **B4. 1 Studien**

Die Frühe Nutzenbewertung von Edoxaban beruht auf der HOKUSAI-VTE-Studie [7]. In dieser Studie wurde Edoxaban gegen Warfarin, getestet. Die Studie umfasste 8.292 Patienten und wurde weltweit an 439 Studienzentren durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten konnte erst nach einer initialen Therapiephase mit Heparin oder einem niedermolekularen Heparin durchgeführt werden. Edoxaban wurde in einer Dosierung von 60 mg einmal täglich angewandt und bei Vorliegen von Dosisreduktionskriterien wie eingeschränkte Nierenfunktion (kalkulierte Kreatininclearance 30-50 ml/Min), Körpergewicht  $\leq$  60 Kg oder gleichzeitiger Gabe von P-gp-Inhibitoren sollte die Dosierung auf 30 mg/Tag reduziert werden. Die Patienten sollten mindestens 3 Monate und maximal 12 Monate therapiert werden und wurden über 12 Monate nachbeobachtet. Das Design war doppelblind randomisiert mit dem Ziel der Nicht-Unterlegenheit von Edoxaban gegenüber dem Vergleichsarm. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht [7].

##### **B4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Vitamin-K-Antagonisten für die Sekundärprophylaxe festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht dem Standard der Therapie für die ersten 3-6 Monate nach der Initialphase. Am Übergang von der Sekundärprophylaxe zur verlängerten Sekundärprophylaxe ist im Alltag eine große Unsicherheit der Behandler zu verzeichnen, inwieweit der Nutzen einer verlängerten oralen Antikoagulation (Verhinderung einer neuen VTE) nicht durch die Risiken (im Wesentlichen das Blutungsrisiko) aufgehoben wird. Eine internationale multizentrische Registerstudie demonstrierte an über 40.000 „real-world“- VTE-Patienten, dass diese Unsicherheit berechtigt ist. Die Sterblichkeit einer Rezidiv-VTE (12,1%) wurde von der Sterblichkeit im Falle einer schweren Blutung (19,7%) deutlich übertroffen [34, 35].

Für die Nutzenbewertung von Edoxaban wäre es sinnvoll und nützlich gewesen, in der Phase der verlängerten Sekundärprophylaxe die im Alltag zumeist angewendete Vorgehensweise „ersatzloses Absetzen von VKA“, also „keine Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusetzen. In Studien zu Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban wurde Placebo in der verlängerten Sekundärprophylaxe als Vergleichstherapie eingesetzt [1, 2, 4, 31].

Ebenfalls nicht abgebildet in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Entscheidung zwischen einem der vier zugelassenen, direkten oralen Antikoagulanzen.

##### **B4. 3. Endpunkte**

###### **B4. 3. 1. Mortalität**

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit zeigten sich keine Unterschiede in der Mortalität der Patienten. Auch die Subgruppenanalyse nach verschiedenen Todesursachen erbrachte keine Hinweise auf signifikante Unterschiede.

###### **B4. 3. 2. Morbidität**

###### **B4. 3. 2. 1. Ergebnisse**

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Hokusai-VTE Studie, die erste symptomatische Rezidivthrombose oder Rezidivlungenembolie, war weder in den Analyse nach 12 Monaten noch in der On-treatment Analyse unterschiedlich. Bei einem Hazard Ratio von 0,89 für die Analyse nach 12 Monaten und 0,82 für die On-Treatment Analyse waren die Ergebnisse aufgrund der weiten Konfidenzintervalle nicht signifikant.

#### **B4. 3. 2. 2. Subgruppen**

Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG haben keine weiteren Subgruppen gebildet. Die Anmerkungen zur möglichen Effektmodifikation durch eine renale Hyperfiltration gelten analog A4.3. 2. 2.

#### **B4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität wurde nicht erhoben. Das ist bedauerlich, weil hierin aus Patientensicht ein wichtiger Vorteil der neuen oralen Antikoagulanzen liegt. Die Belastung der VKA-Patienten durch regelmäßige Kontrollen, Anpassungen der Dosierungen und Anpassung der Lebensführung ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht abgebildet.

#### **B4. 3. 4. Nebenwirkungen**

Wie in Kapitel A4. 3. 4. ausgeführt, wird die formale, klassifikatorische Unterscheidung schwerer Blutungen der klinischen Belastung der Patienten nicht gerecht. Der primäre Sicherheitsendpunkt „schwere Blutung und klinisch relevante, nicht schwere Blutung“ wurde durch Edoxaban statistisch signifikant reduziert von 11,2 % im Heparin-Warfarin-Arm auf 9,8% im Heparin-Edoxaban-Arm (HR 0,87; 95%CI 0,76-0,99). Der Unterschied beruhte fest ausschließlich auf der Reduktion der klinisch relevanten, nicht-schweren Blutungen (7,2% unter Edoxaban versus 8,9% unter Warfarin, p=0,004). Bei den schweren Blutungen insgesamt war der Unterschied nicht signifikant, jedoch bei den intrakraniellen Blutungen.

Trotz der insgesamt kleinen Zahl von 32 erkrankten Patienten in der Zulassungsstudie halten wir diesen Unterschied zugunsten von Edoxaban für klinisch sehr relevant. In der HOKUSAI-Studie wurde eine Halbierung der Zahl intrakranieller Blutungen erreicht (RR 0,45 [0,22; 0,96] p = 0,03). Antikoagulanzen-bedingte intrakranielle Blutungen haben eine wesentlich schlechtere Prognose als extrakranielle schwere Blutungen. Das Risiko schwerer und intrakranieller Blutungen steigt mit zunehmendem Alter [20]. Das mittlere Alter der Patienten in der HOKUSAI-Studie betrug 56 Jahre. Im klinischen Alltag liegt das mittlere Alter von VTE-Kohorten um 10 und mehr Jahre höher [10, 23, 29, 36]. Die Morbidität durch schwere Blutungen liegt in der Alltagsversorgung höher als in der Zulassungsstudie [23, 37].

#### **B4. 4. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland**

Von den 8292 Patienten der Hokusai-VTE Studie wurden 476 in Deutschland rekrutiert. Bisher liegen weder länderspezifische Analysen des Wirksamkeits- noch der Sicherheitsendpunkte vor. Die Qualität der Antikoagulation anhand der TTR-Werte oder die in Deutschland gewählte Therapiedauer wären ebenfalls interessante Aspekte, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation beurteilen zu können.

#### **B4. 5. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom IQWiG verwendeten Bezeichnungen für die verschiedenen Phasen der VTE-Therapie „begrenzte Behandlung und Prophylaxe“ bzw.

„kontinuierliche Prophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend oder „Langzeitprophylaxe“ entsprechen nicht der anerkannten medizinischen Terminologie, siehe Kapitel B2. Einleitung.

Die Reduktion der klinisch relevanten, nicht schweren Blutungskomplikationen wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Diese Bagatellisierung klinisch relevanter Blutungen wird der Belastung der Patienten nicht gerecht. Diese ungenügende Erfassung kann auch dadurch bedingt sein, dass der IQWiG Bericht ohne Patientenbeteiligung erstellt wurde.

#### **B5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Edoxaban ist das vierte, direkte orale, für die Therapie und die Sekundärprophylaxe von VTE-Patienten zugelassene Antikoagulanz. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von Warfarin in den ersten 3 bis 6 Monaten nach dem Erstereignis. Der medizinische Zusatznutzen von Edoxaban liegt in der niedrigeren Rate von nicht schweren, klinisch relevanten Blutungen. Vorteile für die Patienten liegen in der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Blutgerinnungswerte und dem verminderten Risiko der Interaktion von Vitamin K Antagonisten mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, verordnungspflichtigen sowie rezeptfreien Medikamenten.

Für eine Antikoagulation über 3-6 Monate hinaus sind die Daten wegen des fehlenden Vergleichs mit einem Placebo-Arm nicht ausreichend.

#### **6. Literatur**

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1302507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507)
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8):699-708, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1207541](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541).
3. AWMF S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, 2015.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363:2499-2510, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa1007903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903)
5. Blättler W, Gerlach H, Hach-Wunderle V et al.: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *VASA*. S(78):1-39, 2010.
6. Büller HR, Prins MH, et al: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366:1287–1297, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113572](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572)
7. Büller HR, Décousus H, Grosse MA et al for the Hokusai-VTE Investigators: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 369: 1406-1415, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1306638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638)
8. Cameron C, Coyle D, Richter T et al.: Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 4:e004301, 2014. DOI: [10.1136/bmjopen-2013-004301](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004301)
9. Camm A, Lip GYH, de Caterina R et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33:2719-2747, 2012. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs253](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253)
10. Casazza F, Becattini C, Bongarzone A et al.: Features and short term outcome of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thrombosis Research* 130 (2012) 847–852, 2012. DOI: [10.1016/j.thromres.2012.08.292](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.292)

11. Coleman CI, Limone BL, Bookhart BK et al.: Cost-effectiveness analysis of extended duration anticoagulation with rivaroxaban to prevent recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res* 133:743-749., 2014. DOI: [10.1016/j.thromres.2014.02.006](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.006)
12. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-1151, 2009. PMID: [19717844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/)
13. Conolly SJ, Eikelboom J, Campbell Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364: 806-817, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1007432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432)
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864–2870, 2001. PMID: [11401607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11401607/)
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369, 2093-2104, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1310907](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907)
16. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al.: Cerebrovascular events in 21,205 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke* 45:2372-2378, 2014. DOI: [10.1161/STROKEAHA.114.006025](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006025)
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981-992, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039)
18. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J et al.: Hospitalization for Vitamin-K-Antagonist-related bleeding - treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost* 11:651-659, 2013. DOI: [10.1111/jth.12148](https://doi.org/10.1111/jth.12148)
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17:1467-1507, 2015. DOI: [10.1093/europace/euv309](https://doi.org/10.1093/europace/euv309)
20. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al.: Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689-2696, 2007. PMID: [17516465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516465/)
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e419S-94S, 2012. DOI: [10.1378/chest.11-2301](https://doi.org/10.1378/chest.11-2301)
22. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al.: Management of atrial fibrillation in seven European countries after publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation. Primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* (2014) 16, 6–14, 2014. DOI:[10.1093/europace/eut26399](https://doi.org/10.1093/europace/eut26399)
23. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD: Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:893-900, 2003. PMID: [14644891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644891/)
24. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 137:263–272, 2010. DOI: [10.1378/chest.09-1584](https://doi.org/10.1378/chest.09-1584)
25. Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S: Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a network meta-analysis with the adjustment of the possible bias from open label studies. *J Cardiol* 66:466-474, 2015. DOI: [10.1016/j.jjcc.2015.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.018)
26. Park M, Yoon E, Lim YH et al.: Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. *J Am Soc Nephrol* 26:1426–1433, 2015. DOI: [10.1681/ASN.2014010115](https://doi.org/10.1681/ASN.2014010115)

27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883-891, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638)
28. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al.: Idarucizumab for dabigatran reversal. *New Engl J Med* 373:511-520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1522000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1522000)
29. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E et al: Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8: 2575–2577, 2010. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x)
30. Ruff, CT, Giugliano RP, Braunwald E et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955-962, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
31. Schulman, S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361:2342-2352, 2009. DOI: [10.1056/NEJMoa0906598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598)
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368:709-718, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1113697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697)
33. Siegal DM, Curnutte Jt, Connolly SJ et al: Andexanet Alfa for the reversal of factor Xa inhibitors activity. *New Engl J Med* 11.November 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
34. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S: Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort, *Am J Med* 126:832.e13-21, 2013. DOI: [10.1016/j.amjmed.2013.02.024](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.024)
35. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S: Treatment patterns of venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort. *Thromb Res* 134:795-802, 2014. DOI: [10.1016/j.thromres.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.002)
36. Tsai J, Grant AM, Soucie JM et al.: Clustering patterns of comorbidities associated with in-hospital death in hospitalizations of US adults with venous thromboembolism. *Int J Med Sci* 10:1352-1360, 2013. DOI: [10.7150/ijms.6714](https://doi.org/10.7150/ijms.6714)
37. Willey VJ, Bullano MF, Hauch O et al.: Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther* 26:1149-1159, 2004. PMID: [15336480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15336480/)

## **Autoren**

*Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von*

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)

PD Dr. Jan Beyer (Dresden)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

PD Dr. Florian Langer (Hamburg)

Prof. Dr. Hanno Riess (Berlin)

Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Ulrich Fölsch (Kiel)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Bonn)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Prof. Dr. Harald Darius (Berlin)

Prof. Dr. Christiane Tiefenbacher (Wesel)

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener (Essen)

Priv.-Doz. Dr. Martin Köhrmann (Erlangen)

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Dr. Robert Klamroth (Berlin)

Prof. Dr. Andreas Tiede (Hannover)

## Anhang

### Anhang 1: Orale Antikoagulation bei Risikopatienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

Erstautor / Jahr	Studie	Patientenselektion	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Schlaganfall, systemische Embolie (%)	Schwere Blutung (%)
Connolly, 2009 [12]	RE-LY	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Dabigatran 150 mg	12.098	1,69 vs 1,11 <sup>2</sup> 0,66 <sup>4</sup> p < 0,001 Üb <sup>5</sup>	3,36 vs 3,31 0,93 n. s. <sup>3</sup>
Connolly, 2009 [12]	RE-LY	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Dabigatran 110 mg	12.037	1,69 vs 1,53 0,91 p < 0,001 NU <sup>6</sup> n. s. Üb	3,36 vs 2,71 0,80 p = 0,003
Patel, 2011 [27]	ROCKET AF	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Rivaroxaban	14.264	2,42 vs 2,12 0,88 p < 0,001 NU n. s. Üb	3,45 vs 3,6 n. s.
Granger, 2011[17]	ARISTOTLE	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Apixaban	18.201	1,6 vs 1,27 0,79 p < 0,001 NU p = 0,01 Üb	3,09 vs 2,13 0,69 p < 0,001
Conolly, 2011 [13]	AVERROES	nach CHADS <sub>2</sub> Score, nicht geeignet für Vitamin K Antagonisten	ASS	Apixaban	5.599	3,7 vs 1,6 0,45 p < 0,001	1,4 vs 1,2 n. s.
Giugliano, 2013 [15]	ENGAGE AF-TIMI 48	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Edoxaban 30 mg	14.070	1,50 vs 1,61 1,07 p = 0,005 NU <sup>6</sup> n. s. Üb	3,43 vs 1,61 0,47 p < 0,001
Giugliano, 2013 [15]	ENGAGE AF-TIMI 48	nach CHADS <sub>2</sub> Score	Warfarin	Edoxaban 60 mg	14.071	1,50 vs 1,18 0,79 p < 0,001 NU <sup>6</sup> p = 0,02 Üb	3,43 vs 2,75 0,80 p < 0,001

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>3</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie, Vorteil für Kontrolle; <sup>5</sup> Üb – Überlegenheit; <sup>6</sup> NU – Nicht-Unterlegenheit;

## Anhang 2: Antidote gegen direkte orale Antikoagulanzen

Substanz- klasse	Arzneimittel	Antidot	Publizierte klinische Studien	Zulassungsstatus	
				FDA <sup>1</sup>	EMA <sup>2</sup>
Thrombin Inhibitor	Dabigatran	Idarucizumab	Einarmige Studie bei Patienten mit Überdosierung oder akuten Blutungen [28]	Zulassung Oktober 2015 (accelerated)	CHMP <sup>3</sup> Empfehlung September 2015
Faktor Xa Inhibitor	Apixaban	Andexanet alfa	randomisierte Studie bei Gesunden [33]		
	Edoxaban	PER977	Dosisfindungsstudie bei Gesunden		
	Rivaroxaban	Andexanet alfa	randomisierte Studie bei Gesunden [33]		

<sup>1</sup> FDA – Food and Drug Administration; <sup>2</sup> EMA – European Medicines Agency; <sup>3</sup>CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use;

## Anhang 3: Direkte orale Antikoagulanzen bei Patienten mit venösen Thrombembolien

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	TTR <sup>4</sup>
Schulman 2009 [31]	RE-COVER I	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Dabigatran	2539	2,1 vs 2,4 <sup>6</sup> n. s. <sup>7</sup>	1,9 vs 1,6 n. s.	60
Schulman 2013 [32]	RE-COVER II	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Dabigatran	2589	2,2 vs 2,3 n. s.	1,7 vs 1,2 n. s.	57
Bauersachs, 2010 [4]	EINSTEIN	VTE	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	3449	3,0 vs 2,1 n. s.	0 vs 0,7 n. s.	57,7
Büller, 2012 [6]	EINSTEIN-PE	PE <sup>5</sup>	Heparin Warfarin	Rivaroxaban	4832	1,8 vs 2,1 n. s.	2,2 vs 1,1 p = 0,003	62,7
Agnelli 2013 [2]	AMPLIFY	VTE	Enoxaparin Warfarin	Apixaban	5395	2,7 vs 2,3 n. s.	1,8 vs 0,6 p < 0,001	61
Büller 2013 [7]	HOKUSAI- VTE	VTE	Heparin Warfarin	Heparin Edoxaban	8292	3,5 vs 3,2 n. s.	1,6 vs 1,4 n. s.	63,5

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung; <sup>4</sup> TTR - Time in Therapeutic Range, Zeit im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 in % der Zeit; <sup>5</sup> PE – Lungenembolie (pulmonary embolism), DVT – tiefe Venenthrombose (deep vein thrombosis); <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> n. s. - nicht signifikant;