

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	23.11.2015
Stellungnahme zu	Edoxaban, Nr. 334, A15-29, Version 1.0, 28. Oktober 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer (<a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>)</i>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Bewertungsmodul 1:</b> <b>Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei NVAF</b>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Vom G-BA wurden die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin oder Phenprocoumon als ZVT festgelegt, vom Hersteller Warfarin ausgewählt. Der Einsatz von Warfarin ist gängige internationale Studienpraxis. Es sei aber darauf hingewiesen, dass in Deutschland fast ausschließlich Phenprocoumon verordnet wird, das sich von Warfarin deutlich in seiner Pharmakokinetik unterscheidet (1). So hat Phenprocoumon mit 140 Stunden eine längere Plasmahalbwertszeit als Warfarin mit 36 Stunden. Auch Unterschiede in der Metabolisierung (durch CYP3A4 und CYP2C9) könnten eher für Phenprocoumon sprechen (2).</p> <p>Randomisierte Studien zum Wirksamkeitsvergleich existieren bisher nicht. Allerdings gibt es Hinweise aus Studien, dass die Zeit im therapeutischen Bereich (time in therapeutic range, TTR) bei Phenprocoumon länger ist als bei Warfarin. Europäische Registerdaten haben gezeigt, dass in Deutschland, wo überwiegend Phenprocoumon verordnet wird, die TTR 81,4 % beträgt, also weit höher liegt als unter Warfarin in den Vergleichsstudien zu neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) mit 57–68 % (3). Auch eine dänische, vergleichende Beobachtungsstudie hatte bessere Ergebnisse unter Phenprocoumon als unter Warfarin gezeigt, allerdings waren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Unterschiede nur mäßig ausgeprägt und die TTR-Werte lagen bei beiden Wirkstoffen in einem hohen Bereich (74 % vs. 70,2 %) (4). Ähnliche Daten liegen aus Brasilien vor; hier waren die INR-Werte unter Warfarin häufiger subtherapeutisch als unter Phenprocoumon und dennoch waren Blutungen und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger (5).</p> <p>Aus medizinisch-fachlicher Sicht ist ein zusätzlicher Vergleich von Edoxaban mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran in der Indikation nicht valvuläres Vorhofflimmern (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) von großem Interesse. Es wird vermutet, dass die Hersteller direkte Vergleiche in dieser Indikation nicht anstreben. Daher wäre ein indirekter Vergleich unter Verwendung der Daten aus den Zulassungsstudien, mithilfe von Warfarin als gemeinsamen Komparator, wünschenswert.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der festgelegten Vergleichstherapie zu und hält eine Übertragung der für Warfarin erhobenen Daten auf Phenprocoumon, trotz der genannten pharmakokinetischen Unterschiede, für vertretbar. Da keine randomisierten Vergleiche mit patientenrelevanten Endpunkten zwischen beiden VKA vorliegen, bleibt jedoch eine Restunsicherheit, ob beide als ZVT als gleichwertig zu betrachten sind.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 858</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 57</p>	<p><b><u>Studiendesign ENGAGE AF-TIMI 48</u></b></p> <p><b>A) Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten <math>\geq 21</math> Jahre; in den 12 Monaten zuvor dokumentiertes nicht valvuläres Vorhofflimmern (VHF) mit einem CHADS<sub>2</sub> <math>\geq 2</math> und für Studiendauer geplanter oraler Antikoagulation (OAK); paroxysmales, persistierendes oder permanentes VHF; mit oder ohne Vorbehandlung mit VKA.</p> <p>Hinsichtlich der Diagnose eines VHF wird angemerkt, dass für den Einschluss in die Studie laut des Dossiers nur eine einzige EKG-Aufzeichnung innerhalb der letzten 12 Monate erforderlich war. Dies konnte sowohl ein 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG, intrakardiales Elektrogramm oder die Abfrage des Schrittmachers oder des implantierbaren kardialen Defibrillators sein. Es wurde nicht kontrolliert, ob die verschiedenartigen Aufzeichnungen tatsächlich Vorhofflimmern repräsentierten.</p> <p><b>B) Studiendauer</b></p> <p>Die Studiendauer war ereignisgesteuert. Die mediane Studiendauer über alle Gruppen betrug 1022 Tage, und die mediane Therapiedauer 907 Tage. Mit 2,8 Jahren (inklusive Nachbeobachtung) ist die mediane Dauer damit länger als bei den Zulassungs-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 200</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 259</p>	<p>studien weiterer NOAKs, aber erscheint für die ausreichende Beurteilung einer bei NVAF als Dauertherapie angelegten Behandlung kurz.</p> <p><b>C) Endpunkte</b></p> <p>I) Operationalisierung von hämorrhagischen Schlaganfällen</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 war ein kombinierter Endpunkt aus Schlaganfällen jeder Genese (primär ischämisch, primär hämorrhagisch oder unbekannter Ursache) und systemischen embolischen Ereignissen (SEE). Der primär ischämische Schlaganfall umfasst (im Wortlaut des Dossiers) die ischämischen Schlaganfälle: ohne Hämorrhagie, mit Mikrohäorrhagie und mit hämorrhagischer Konversion (besser: hämorrhagische Transformation). Der primär hämorrhagische Schlaganfall umfasst die intrazerebralen Blutungen und die subarachnoidalen Blutungen.</p> <p>Unter den als Endpunkt operationalisierten Blutungsereignissen werden auch die „intrakraniellen größeren Blutungen“ erfasst. Diese beinhalten laut Dossier <i>alle</i> intrakraniellen Blutungen; nähere Ausführungen fehlen. Die „hämorrhagischen Schlaganfälle“ (d. h. die intrazerebralen und subarachnoidalen Blutungen) sind eine Teilmenge der intrakraniellen großen Blutungen (mit einem Anteil von ca. 60 % im Gesamtkollektiv), daneben wurden weitere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>intrakranielle, auch extrazerebrale Blutungen (wie vermutlich z. B. epidurale und subdurale Blutungen, s. o.) berücksichtigt.</p> <p>Insbesondere die intrazerebralen Blutungen sind ein wichtiger Endpunkt. Dieser erhebt allerdings nicht die Wirksamkeit bzw. Nutzenaspekte einer Antikoagulation im Anwendungsgebiet, sondern einen Schadensaspekt. Mittels der aktuellen Operationalisierung kommt es somit zur „Doppelzählung“ der intrazerebralen Blutungen als Nutzen- und als Schadensaspekt.</p> <p>Dass die hämorrhagischen Schlaganfälle nicht den Nutzen eines OAK abbilden, wurde von der AkdÄ bereits am 23.04.2013 mit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Apixaban (Eliquis®) ausgeführt (6). Diese Bewertung steht auch im Einklang mit der entsprechenden „EMA guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and SEE in patients with non-valvular atrial fibrillation“ vom 26.06.2014, die fordert, dass hämorrhagische Ereignisse bei der Bewertung der Wirksamkeit von Antithrombotika nicht mitberücksichtigt werden ((7), S. 5).</p> <p>II) Primärer Endpunkt</p> <p>Als primärer Endpunkt wird in der o. g. EMA-Guideline ein zusammengesetzter Endpunkt aus ischämischem (sowie unbekanntem) Schlaganfall und SEE empfohlen ((7), S. 4). Anders als in den Dokumenten der EMA, die Ergebnisse für den Endpunkt ischämischer Schlaganfall/SEE vom Hersteller angefordert hatte ((8) S. 61, 67,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 272</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 308</p>	<p>68), und der FDA (9;10) werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt weder im Dossier noch in der Dossierbewertung berichtet.</p> <p>III) Berücksichtigung von großen gastrointestinalen (GI-) Blutungen Große GI-Blutungen nehmen einen großen Anteil unter den größeren Blutungen ein (ca. 45 % im Gesamtkollektiv) und führen zu hohen Blutverlusten. Sie sind daher von Relevanz.</p> <p>Studienergebnisse aus dem mTT-Kollektiv in der Overall-Periode (für die Definitionen der Studienkollektive und Analysezeiträume siehe unten, S. 9 Studienauswertung) zeigten hinsichtlich der großen GI-Blutungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Hazard Ratio (HR) 1,16 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,98–1,38; p = 0,08).</p> <p>In der Analyse des mITT-Kollektiv On-Treatment zeigten sich jedoch signifikant mehr große GI-Blutungen unter Edoxaban als unter Warfarin: HR 1,23 (95 % CI 1,02–1,50; p = 0,03) mit einem absoluten Unterschied von 0,28 % pro Jahr ((11), S. 2101), also knapp 3 große GI-Blutungen pro Jahr auf 1000 Patienten.</p> <p>Passend zu diesem Ergebnis trat der Endpunkt Anämie (PT) im mITT-Kollektiv in der Overall-Periode unter Edoxaban häufiger auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie (PT): signifikant zuungunsten von Edoxaban: Relatives Risiko (RR) 1,43 (95 % CI 1,24–1,64; p &lt; 0,0001), mit einem absoluten Unterschied von 1,9 %/Jahr</li> </ul>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 308	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie (PT), schwerwiegend: signifikant zuungunsten von Edoxaban: RR 1,56 (95 % CI 1,07–2,26; p = 0,02), mit einem absoluten Unterschied von 0,4 % pro Jahr.</li> </ul> <p><b>Fazit</b></p> <p>Der Endpunkt hämorrhagische Schlaganfälle kann Nutzenaspekte von Edoxaban nicht abbilden. Als primärer Endpunkt wäre ein zusammengesetzter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall und SEE am besten geeignet. Aus Sicht der AkdÄ sollten die großen GI-Blutungen separat betrachtet werden.</p>	
	<p><b><u>Studienauswertung</u></b></p> <p><b>A) Analysesets und Analysezeiträume</b></p> <p>Zur Anwendung kamen</p> <p>4 Analysesets:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>mITT-Population</i>: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der zugeteilten Studienmedikation</li> <li>- <i>ITT-Population</i>: alle randomisierten Patienten</li> <li>- <i>Per-Protocol(PP)-Population</i>: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der zugeteilten Studienmedikation ohne wesentliche Protokollverletzungen</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Safety-Population</i>: alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der zugeteilten Studienmedikation (entspricht mITT-Population)</li> </ul> <p>2 Analysezeiträume:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>On-Treatment-Periode</i>: Zeitspanne, in welcher der Patient die Studienmedikation einnahm und bis zu drei Tage nach der Einnahme der letzten Dosis</li> <li>- <i>Overall-Study-Periode</i>: Zeit von Randomisierung/erste Dosis bis Studienendvisite</li> </ul> <p>Sequenzielles Testverfahren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Testung auf <i>Nicht-Unterlegenheit</i> von u. a. 60/(30) mg Edoxaban jeweils vs. Warfarin für primären Endpunkt (s. u.) <i>in der mITT-On-Treatment-Population</i>;  <math>\alpha</math>-Niveau pro Gruppenvergleich 0,025; Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die Hazard Ratio jeweils 1,38; Power &gt; 90 % pro Gruppenvergleich für Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bei o. g. Ereigniszahlen für primären Endpunkt.</li> <li>2. Bei Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzgl. des primären Endpunkts Testung auf <i>Überlegenheit in der ITT-Overall-Population</i>;  zunächst für primären Endpunkt; <math>\alpha</math>-Niveau pro Gruppenvergleich 0,01.</li> </ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 345–728</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 134 ff., S. 458 ff.</p>	<p>3. Bei Nachweis der Überlegenheit für primären Endpunkt ggfs. Testung auf Überlegenheit für weitere Endpunkte.</p> <p><b>B) Subgruppenanalysen</b></p> <p>Auf den Seiten 345–728 des Moduls 4A des Herstellerdossiers werden die a priori und a posteriori definierten Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Von besonderem Interesse sind bzw. wären aus Sicht der AkdÄ Subgruppenanalysen zum Einfluss der Nierenfunktion, der Studienregion und der INR-Einstellung im Warfarin-Arm auf die Studienergebnisse, darunter auf den Endpunkt ischämischer Schlaganfall/SEE.</p> <p>I) Einfluss der TTR</p> <p>Es ist bekannt, dass mit steigender TTR die Rate an Schlaganfällen und SEE unter Patienten mit NVAf abnimmt (12). Nur für den primären Endpunkt der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 („irgendein“ Schlaganfall und SEE) und für die Sicherheitsendpunkte größere Blutung bzw. größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung erfolgte im Herstellerdossier die Darstellung von Subgruppenanalysen nach der zentrumsspezifischen INR-Zeit im therapeutischen Bereich (für verschiedene Operationalisierungen und Analysesets bzw. -populationen).</p> <p>Für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen wurde die TTR im Herstellerdossier nicht berücksichtigt und vom IQWiG auch nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 140 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. I.25, S. I.48</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 460; S. 486</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 464, 465</p>	<p>als Effektmodifikator betrachtet bzw. die vorliegenden Ergebnisse als „nicht informativ“ bezeichnet. Bereits im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Apixaban hatte die AkdÄ die Entscheidung des IQWiG, die Güte der INR-Einstellung unberücksichtigt zu lassen, kritisch kommentiert und hält auch aktuell an den dort getätigten Aussagen und Annahmen fest ((6), S. 15).</p> <p>Für alle drei bereits oben genannten Endpunkte ergaben sich Belege oder Hinweise für eine Effektmodifikation durch die zentrumspezifische TTR:</p> <p>In der ITT/Overall-Analyse ergab sich für den Endpunkt „irgendein“ Schlaganfall und SEE bei Patienten in Zentren mit einer TTR von <math>\geq 60\%</math> vs. <math>&lt; 60\%</math> im Kontrollarm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation mit einer Interaktion von <math>p = 0,04</math></li> <li>• bei einer TTR <math>\geq 60\%</math>: HR 0,97 (95 % CI 0,80–1,17)</li> </ul> <p>In der mITT/On-Treatment-Analyse ergaben sich für den Endpunkt größere Blutung hinsichtlich der Güte der INR-Einstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweise für eine Effektmodifikation mit einer Interaktion von <math>p = 0,061</math> bis <math>p = 0,110</math></li> <li>• in der Analyse TTR <math>\geq 60\%</math> vs. <math>&lt; 60\%</math> (<math>p = 0,068</math>), bei einer TTR <math>\geq 60\%</math>: HR 0,85 (95 % CI 0,74–0,99); in der Analyse TTR <math>\geq 66,4\%</math> vs. <math>&lt; 66,4\%</math> (<math>p = 0,061</math>), bei einer TTR <math>\geq 66,4\%</math>: HR 0,90 (95 % CI 0,75–1,07);</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 633</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 468</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 648–49</p>	<p>in der Analyse TTR-Quartile &lt; 57,7 % / 57,7 % / 66,4 % / 73,9 % / &gt; 73,9 % (p = 0,110); bei einer TTR &gt; 73,9 %: HR 1,05 (95 % CI 0,80–1,37).</p> <p>In der mITT/On-Treatment-Analyse ergab sich für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung hinsichtlich der Güte der INR-Einstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Beleg für eine Effektmodifikation mit einer Interaktion von p = 0,0001 bis p = 0,02</li> <li>• in der Analyse TTR ≥ 60 % vs. &lt; 60 % (p = 0,02), bei einer TTR ≥ 60 %: HR 0,90 (95 % CI 0,83–0,99); in der Analyse TTR ≥ 66,4 % vs. &lt; 66,4 % (p = 0,0001), bei einer TTR ≥ 66,4 %: HR 0,99 (95 % CI 0,89–1,10)</li> <li>• in der Analyse TTR-Quartile &lt; 57,7 % / 57,7 % / 66,4 % / 73,9 % / &gt; 73,9 % (p = 0,001), bei einer TTR &gt; 73,9 %: HR 0,94 (95 % CI 0,81–1,10)</li> </ul> <p>Somit liegen für den primären Endpunkt der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 sowie für die Sicherheitsendpunkte größere Blutung und klinisch relevante nicht größere Blutung Subgruppenanalysen vor, die jeweils Belege oder Hinweise für eine Effektmodifikation durch die zentrumsspezifische TTR zeigen. Sie zeigen jeweils, dass für die genannten Endpunkte die relativen Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin in Zentren mit hoher TTR nicht mehr nachweisbar sind.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. I.26, Tabelle 11</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 458</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 476</p>	<p>II) Einfluss der Nierenfunktion</p> <p>Laut Tabelle 11 des IQWiG zeigt sich eine Effektmodifikation durch die Nierenfunktion (nur) für einen der vom IQWiG berücksichtigten Endpunkte: dem Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung.</p> <p>Sowohl das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) als auch der EPAR zeigen jedoch, dass sich in den a priori definierten Subgruppenanalysen auch für den primären Studienendpunkt von ENGAGE AF-TIMI 48 „irgendein“ Schlaganfall und SEE Belege dafür fanden, dass die Nierenfunktion einen effektmodifizierenden Einfluss hat bzw. dass die HR von Edoxaban vs. Warfarin über 1 liegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In allen Analyseansätzen (mITT oder ITT oder PP/Overall oder On-Treatment) ergibt sich ein Beleg dafür, dass die Nierenfunktion einen effektmodifizierenden Einfluss hat (Interaktionstest <math>p = 0,0002</math> bis <math>p = 0,005</math>).</li> <li>• In der ITT/Overall-Population betrug bei Patienten mit einer CrCL (ml/min) <math>\geq 80</math>ml: HR 1,32 (95 % CI 0,97–1,81)</li> <li>• In der mITT/Overall-Population betrug bei Patienten mit einer CrCL (ml/min) <math>\geq 80</math> ml: HR 1,31 (95 % CI 0,96–1,79) ((8), S. 98).</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. I.26, Tabelle 11	<p>Im EPAR ((8), S. 98) finden sich zudem Auswertungen (mITT-Population/Overall-Analyse) für diejenigen Endpunkte, die allein den Nutzen abbilden: ischämische Schlaganfälle + SEE und ischämischer Schlaganfall. Auch bei diesen Endpunkten lag die HR von Edoxaban vs. Warfarin über 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten mit einer CrCL (ml/min) <math>\geq</math> 80 ml: HR 1,39 (95 % CI 0,98–1,97) für das Auftreten des Endpunkts ischämischer Schlaganfall + SEE</li> <li>• dies entspricht Ereignisraten/Jahr von 1,05 % mit Edoxaban vs. 0,76 % mit Warfarin</li> <li>• bei Patienten mit einer CrCL (ml/min) <math>\geq</math> 80 ml: HR 1,41 (95 % CI 0,99–2,02) für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls</li> <li>• dies entspricht Ereignisraten/Jahr von 1,01 % mit Edoxaban vs. 0,72 % mit Warfarin</li> </ul> <p>III) Einfluss der Region</p> <p>Laut Tabelle 11 des IQWiG zeigt sich eine Effektmodifikation durch die Region (nur) für einen der vom IQWiG berücksichtigten Endpunkte: dem Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung.</p> <p>Sowohl das Dossier des pU als auch der EPAR zeigen jedoch, dass sich in den a priori definierten Subgruppenanalysen auch für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 534	<p>den primären Studienendpunkt von ENGAGE AF-TIMI 48 „irgend-ein“ Schlaganfall und SEE Belege dafür fanden, dass die Region einen effektmodifizierenden Einfluss hat ((8), S. 72).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• im Analyseansatz mITT/On-Treatment zeigte sich eine Interaktion (<math>p = 0,009</math>) im Hinblick auf die Regionen</li> <li>• während Patienten asiatischer und südafrikanischer Zentren signifikant von Edoxaban profitieren, fällt der Punktschätzer für westeuropäische Zentren zuungunsten von Edoxaban aus: Schlaganfall + SEE: HR 1,47 (95 % CI 0,89–2,45)</li> <li>• dies entspricht Ereignisraten/Jahr von 1,67 % mit Edoxaban vs. 1,13 % mit Warfarin</li> </ul> <p>Bei der Interpretation dieser Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass nur ca. 15 % der Patienten der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 in westeuropäischen Zentren eingeschlossen wurden. Die mittlere TTR war in westeuropäischen Zentren mit 68,3 % besser als im Mittel für alle Zentren mit 64,9 % und vor allem als in südafrikanischen, asiatischen, lateinamerikanischen und osteuropäischen Zentren mit 58,1 % bis 62,5 %. Eine zu geringe Antikoagulation trat in der Gesamtstudie im Mittel häufiger auf (22,8 %) als eine zu hohe (12,4 %; (8), S. 66). Über das Ausmaß der Abweichungen, das für die Inzidenz von Blutungen und Embolien besonders wichtig ist, liegen keine Angaben vor (13).</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Im Modul 4A des Herstellerdossiers werden die Studienergebnisse für verschiedene Endpunkte und Subgruppen unter Verwendung unterschiedlicher Analysesets und Analysezeiträume berichtet. Je nach Analyseset und -zeitraum weichen die Ergebnisse teils relevant voneinander ab. In der Dossierbewertung des IQWiG fehlen explizite Angaben darüber, auf welche Analysesets und -zeiträume sich die dargestellten Ergebnisse beziehen. Offenbar wurden die Endpunkte Mortalität und Morbidität im ITT-Kollektiv in der Overall-Periode berechnet und Sicherheitsendpunkte und Subgruppenanalysen (auch zur Mortalität und Morbidität) im mITT-Kollektiv der Overall-Periode.</p> <p>Die Ergebnisse zum Einfluss der TTR auf die dargestellten Endpunkte zeigen, dass die relativen Vorteile von Edoxaban mit steigender Güte der Warfarin-Einstellung abnehmen und in Zentren mit höherer TTR (&gt; 66,4 %) größere Blutungen und klinisch relevante nicht größere Blutungen unter Edoxaban nicht seltener sind als unter Warfarin. Nach einer aktuellen Untersuchung sind solche TTR-Werte in Deutschland unter üblichen Versorgungsbedingungen erreichbar (14).</p> <p>Die vorhandenen Subgruppenanalysen zum Einfluss der Nierenfunktion zeigen, dass bei einer CrCL <math>\geq 80</math>ml/min, d. h. für Patienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit einer normalen Nierenfunktion, und für Patienten in westeuropäischen Zentren Signale für eine geringere Wirksamkeit von Edoxaban verglichen mit Warfarin vorliegen.	
	<p><b><u>Vergleichender Nutzen</u></b></p> <p>Bei Berücksichtigung nur derjenigen Endpunkte, die geeignet sind, den Nutzen von Edoxaban abzubilden, ergibt sich kein größerer Nutzen von Edoxaban vs. Warfarin.</p> <p><b><u>Vergleichender Schaden</u></b></p> <p>Endpunkte zur Erfassung der Sicherheit bzw. des Schadens von Edoxaban vs. Warfarin wurden im Dossier und in der Dossierbewertung im mITT-Kollektiv in der Overall-Periode analysiert. Dies betrifft auch die Blutungen, die für die Nutzen/Schaden-Bewertung von besonderer Bedeutung sind.</p> <p>Die Auswertung der Blutungen in der Overall-Periode anstatt in der On-Treatment-Periode ist ungewöhnlich und unterscheidet sich sowohl vom Vorgehen bei der frühen Nutzenbewertung von Apixaban bei NVAf als auch vom Vorgehen, das der Beurteilung von Edox-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. I.20</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. I.20 Dossier pU, Modul 4A, S. 328–330</p>	<p>aban im EPAR zugrunde liegt. Soweit ersichtlich ergibt sich hierdurch vermutlich aber nur für die größeren GI-Blutungen eine qualitative Änderung.</p> <p>Im Gesamtkollektiv von ENGAGE zeigt Edoxaban bezüglich der Endpunkte zu Blutungen einen geringeren Schaden gegenüber Warfarin. Dieser beträgt für ((11), S. 2101)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• große Blutungen: absolut 0,7 % Ereignisse pro Jahr weniger <ul style="list-style-type: none"> <li>○ extrakranielle größere Blutungen 0,4 % Ereignisse pro Jahr weniger; <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ darunter die größeren GI-Blutungen mit 0,3 % Ereignissen pro Jahr mehr</li> </ul> </li> <li>○ intrakranielle größere Blutungen 0,4 % Ereignisse pro Jahr weniger; <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ darunter die hämorrhagischen Schlaganfälle mit 0,2 % Ereignissen pro Jahr weniger</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• klinisch relevante nicht große Blutungen mit 1,2 % Ereignissen pro Jahr weniger</li> </ul> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei einem Großteil der Patienten auf; unter Edoxaban waren es 42,5 % und unter Warfarin 44,5 %. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) kamen bei 11,2 % der Patienten mit Edoxaban und 11,0 % der Patienten mit Warfarin vor. Da aus den Unterlagen nicht hervorgeht, um welche Art der SUE es sich hierbei handelt und nicht erkennbar ist, dass das etwas häufigere Vorkommen bei Patienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Warfarin auch häufiger zu einem Therapieabbruch geführt hätte, ergibt sich aus Sicht der AkdÄ daraus noch kein Zusatznutzen.</p> <p>Leitend für die Beurteilung des Schadens sollten die Raten großer Blutungen insgesamt sein und darunter v. a. die der intrakraniellen Blutungen. Das absolute Ausmaß des unter Edoxaban geringeren Schadens ist für das Gesamtkollektiv der Studie als gering einzustufen.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Ein größerer Nutzen von Edoxaban vs. Warfarin ergibt sich nicht.</p> <p>Das absolute Ausmaß des unter Edoxaban geringeren Schadens ist für das Gesamtkollektiv der Studie als gering einzustufen.</p> <p>Darüber hinaus erscheint die Übertragbarkeit der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation auf Patienten mit normaler Nierenfunktion und solche in Deutschland aus den unter „Subgruppen“ ausgeführten Gründen (v. a. Ergebnisse für Patienten mit normaler Nierenfunktion, regional unterschiedliche Güte der INR-Einstellung im Kontrollarm) eingeschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ zeigt Edoxaban in der Indikation NVAf keine Vorteile hinsichtlich des Nutzens bzw. hinsichtlich der Endpunkte, die geeignet sind, die Morbidität abzubilden. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität zeigte sich ebenfalls kein Zusatznutzen von Edoxaban vs. Warfarin.</p> <p>Das IQWiG trifft seine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens allein anhand der relativen Effektstärken und lässt außer Acht, dass für alle bewertungsrelevanten Endpunkte die Grundinzidenz der Ereignisse niedrig ist. Bei Betrachtung der Absolutwerte großer Blutungen und unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nutzen- und Schadensaspekten ist im Gesamtkollektiv von einem geringen Zusatznutzen gegenüber Warfarin auszugehen.</p> <p>Wegen der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Daten auf deutsche Versorgungsverhältnisse scheint es allenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin bei nicht valvulärem Vorhofflimmern zu geben.</p>	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Bewertungsmodul II: Behandlung und Prophylaxe von (rezidivierenden) TVT und LE</b>	
Für eine allgemeine Einführung zur Behandlung und Prophylaxe sowie Epidemiologie der (rezidivierenden) tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) siehe die Stellungnahme der AkdÄ zu Apixaban vom 26.11.2014 (15).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. II.2, Ta- belle 1	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie und Patientenpopulationen</u></b></p> <p>Das IQWiG hatte im Anwendungsgebiet zwischen zwei Patientenpopulationen differenziert und als ZVT jeweils Warfarin zugrunde gelegt. Der pU hatte in seiner Fragestellung nicht zwischen diesen Patientenpopulationen differenziert.</p> <p>Tabelle 1: ZVT zur Nutzenbewertung von Edoxaban</p> <table border="1" data-bbox="331 863 1211 1086"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nach Abschluss der Initialbehandlung<sup>b</sup> von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen<sup>c</sup></td> <td>VKA (<b>Warfarin</b>)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen<sup>d</sup></td> <td>VKA (<b>Warfarin</b>)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Edoxaban ist zugelassen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde. c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate) d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus) LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>	1	nach Abschluss der Initialbehandlung <sup>b</sup> von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <sup>c</sup>	VKA ( <b>Warfarin</b> )	2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <sup>d</sup>	VKA ( <b>Warfarin</b> )	
Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>									
1	nach Abschluss der Initialbehandlung <sup>b</sup> von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <sup>c</sup>	VKA ( <b>Warfarin</b> )									
2	Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <sup>d</sup>	VKA ( <b>Warfarin</b> )									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. II.3–4	<p><b><u>A) Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zur Bewertung der ZVT Warfarin siehe oben (S. 3–4, AkdÄ-Stellungnahme zum Bewertungsmodul I).</p> <p><b><u>B) Patientenpopulationen</u></b></p> <p>Laut IQWiG seien zwei Patientenpopulationen zu trennen. Eine Population, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von drei bis sechs Monaten indiziert ist, und eine weitere, für die eine kontinuierliche Prophylaxe über drei bis sechs Monate bzw. darüber hinausgehend (als Langzeitprophylaxe benannt) indiziert ist.</p> <p>Laut IQWiG würden für die Nutzenbewertung Informationen über die bei Studienbeginn vorgesehene Behandlungsdauer benötigt. Da getrennte Auswertungen der Patienten nach vorgesehener Behandlungsdauer aber nicht vorlagen, würden Daten für die Beantwortung der Fragestellungen 1 und 2 fehlen. Zudem könne eine Approximierung mittels Risikofaktoren keine ausreichende Annäherung liefern.</p> <p>Das vom IQWiG favorisierte Vorgehen entspräche einer ITT-Analyse, in der die genannten Populationen jeweils unabhängig davon ausgewertet werden, welche Behandlungsdauer tatsächlich angewendet wird. Aus statistischer Sicht kann zwar nachvollzogen werden, dass eine Bewertung des Zusatznutzens nicht allein auf einer PP-Popula-</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion beruhen sollte, in diesem Fall scheint die ITT-Analyse aber Limitationen zu unterliegen und für die Praxis die PP-Population eher relevant zu sein.</p> <p>Nach der aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (16) gibt es drei Behandlungsphasen: Akuttherapie von einigen Tagen zur Beherrschung des akuten prothrombotischen Geschehens, eine Erhaltungstherapie von drei bis sechs Monaten Dauer, um ein frühes Rezidiv zu verhindern, und daran anschließend bei einigen Patienten eine verlängerte Erhaltungstherapie, ebenfalls zur Verhinderung eines Rezidivs. Während die Indikation für eine verlängerte (oder Langzeit-)Prophylaxe über die vom IQWiG genannten drei bis sechs Monate (Rezidivprophylaxe) hinaus für einige Patientengruppen schon zu Behandlungsbeginn geplant werden kann (keine Auslöser erkennbar; dauerhaft erhöhtes Risiko; Rezidiv einer Thromboembolie u. ä.), wird die Entscheidung für diese dritte Phase aber in der Regel erst im Verlauf oder nach Beendigung der zweiten Phase getroffen. In die Entscheidung gehen diverse Faktoren ein ((16) Tabelle 3, S. 84)), darunter auch die sonographische Thrombuslast nach Abschluss der zweiten Phase oder der D-Dimer-Spiegel.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Zweiteilung der Fragestellung erscheint insofern arbiträr und auf Basis der Zulassung und von Leitlinien (wie vom IQWiG angegeben) auch nicht zwingend notwendig. Sie rührt möglicherweise eher daher, dass eine solche Unterteilung in</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Studien für Apixaban (sowie Dabigatran und Rivaroxaban) wie auch in der Nutzenbewertung zu Apixaban erfolgt ist. Für Apixaban stellt sich der Sachverhalt aber insofern anders dar, als dort für die Langzeitprophylaxe nur ein Vergleich mit Placebo (in einer gesonderten Studie) vorlag, und eine Aufteilung der Bewertung in zwei Fragestellungen schon von daher notwendig war. Für die Zulassung der anderen NOAKs wurden Extensionsstudien durchgeführt (Rivaroxaban: Einstein-ext, Dabigatran: Re-medy und Re-sonate, Apixaban: Amplify-ext).</p> <p>In der Hokusai-VTE wurde hingegen ein Vorgehen ohne vorab festgelegte Behandlungsdauer gewählt, das den Versorgungsalltag besser widerspiegelt („real world setting“).</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die vom IQWiG intendierte Auswertung nach vorab festgelegter Behandlungsdauer erscheint praxisfern. Eine Analyse der tatsächlich unter sechs vs. über sechs Monate behandelten Patienten wäre hier als aussagekräftiger anzusehen. Prinzipiell sind die auf Basis der HOKUSAI-VTE verfügbaren Studienergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Studiendesign und -population HOKUSAI-VTE</u></b></p> <p>Im Vergleich zu den Zulassungsstudien weiterer NOAKs (vgl. z. B. frühe Nutzenbewertung und entsprechende AkdÄ-Stellungnahme TVT/LE (15)) ist das Studiendesign von HOKUSAI-VTE ungewöhnlich, da die Behandlungsdauer nicht vorab festgelegt wurde und die Edoxaban-Dosierung im Verlauf der Studie geändert werden konnte.</p> <p>Die Studiendauer betrug zwischen drei und zwölf Monaten. Es gibt zwar Patienten, die einer längeren Behandlung bedürfen, die Studiendauer entspricht aber den Erwartungen, die an eine Zulassungsstudie gestellt werden.</p> <p>Die Behandlungsdauer wurde von den Studienärzten individuell festgelegt und war offenbar deutlich zu kurz gewählt. Dies zeigt sich daran, dass nach Beendigung der Therapie in beiden Gruppen jeweils ca. 50 % der Rezidive auftraten bzw. sich die Anzahl an Thromboembolien, die während der Behandlung („on-treatment“) und während der Studiendauer („overall study period“) auftraten, deutlich unterschied ((8), S. 81).</p> <p>Die Studienpopulation entspricht einem Patientenkollektiv, das in der Schwere der Erkrankungen und der Art des Auftretens der Thrombosen und Lungenembolien die tägliche klinische Alltagssituation widerspiegelt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die Studienpopulation von HOKUSAI-VTE erscheint repräsentativ, und das Design scheint die klinische Praxis gut widerzuspiegeln. Die Behandlungsdauer scheint hingegen zu kurz gewählt worden zu sein.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. II.21	<p><b><u>Vergleichender Nutzen</u></b></p> <p>Hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität (symptomatisches VTE-Rezidiv, d. h. Kombination aus TVT, nicht tödlichen und tödlichen LE, sowie den Einzelkomponenten) hatte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation zwischen den Behandlungsarmen und damit kein größerer Nutzen von Edoxaban vs. Warfarin gezeigt.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung der Gesamtpopulation durch das IQWiG an.</p>	
	<p><b><u>Vergleichender Schaden</u></b></p> <p>Hinsichtlich des Schadens hatte das IQWiG einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Edoxaban gegenüber Warfarin beim Endpunkt „größere Blutung oder klinisch relevante größere Blutung“ festgestellt, der auf einen signifikanten Unterschied beim End-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. II.21	<p>punkt „klinisch relevante nicht größere Blutungen“ zurückgeführt werden kann (Edoxaban vs. Warfarin HR 0,85; 95 % CI 0,74–0,98; p = 0,026), nicht aber auf einen signifikanten Unterschied bei den „größeren Blutungen“ (HR 0,95; 95 % CI 0,69–1,31; p = 0,755).</p> <p>Die absolute Reduktion der „klinisch relevanten nicht größeren Blutungen“ erscheint mit einem Unterschied von 1,3 % der Patienten mit Ereignis (Edoxaban 8,4 %, Warfarin 9,7 %) gering.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ folgt der Bewertung des IQWiG, dass der Unterschied bzw. Effekt bei den klinisch relevanten nicht größeren Blutungen allein nicht ausreichend ist, um einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich mit Warfarin anzuerkennen.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass ein Zusatznutzen von Edoxaban vs. Warfarin in der Behandlung und Prophylaxe von (rezidivierenden) TVT und LE nicht belegt ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Hein L: Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2015; 477-500.
2. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B: Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1052-1057.
3. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H et al.: Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014; 111: 833-841.
4. Jensen CF, Christensen TD, Maegaard M, Hasenkam JM: Quality of oral anticoagulant therapy in patients who perform self management: warfarin versus phenprocoumon. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 276-281.
5. Leiria TL, Pellanda L, Miglioranza MH et al.: [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 41-45.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet), Nr. 157, A12-20, Version 1.0, 27.03.2013. Berlin, Stand 23. April 2013.
7. 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. EMA/CHMP/341363/2014. London, 26. Juni 2014.
8. European Medicines Agency (EMA): Lixiana® - Edoxaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002629/0000, Doc.Ref.: EMA/321083/2015. London, 23. April 2015.
9. Food and drug administration (FDA): Cardiovascular and Renal Drugs, Advisory Committee Edoxaban - NDA 206316: Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm421612.pdf>. November 2014.
10. Food and drug administration (FDA): FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC): <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm420704.pdf>. Oktober 2014.

11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104.
12. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y et al.: Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. J Thromb Thrombolysis 2014; 38: 150-159.
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Antman EM: New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - Authors'reply. Lancet 2014; 384: 25-26.
14. Prochaska JH, Gobel S, Keller K et al.: Quality of oral anticoagulation with phenprocoumon in regular medical care and its potential for improvement in a telemedicine-based coagulation service--results from the prospective, multi-center, observational cohort study thrombEVAL. BMC Med 2015; 13: 14.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet), Nr. 256, A12-20, Version 1.0, 26.11.2014. Berlin, Stand 22. Dezember 2014.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S2k - Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie:  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065\\_002I\\_S2k\\_Venenthrombose\\_Lungenembolie\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065_002I_S2k_Venenthrombose_Lungenembolie_2015-09.pdf). AWMF-Register-Nummer: 065 - 002. Düsseldorf, Konsultationsfassung vom 1. September 2015.