

## I 2 Nutzenbewertung

### I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA fest. Der pU wählte Warfarin unter den VKA aus. Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Wahl wurde für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten auf Basis von RCT mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studien- und Interventionscharakteristika*

In die Nutzenbewertung wurde die Studie ENGAGE AF-TIMI 48 eingeschlossen. Dabei handelte es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit 3 Behandlungsarmen. Die Studie wurde multizentrisch durchgeführt in Ländern Nord- und Lateinamerikas, West- und Osteuropas sowie Asiens und in Südafrika.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb der letzten 12 Monate. Die Patientenpopulation der Studie entsprach der Zielpopulation der Zulassung. Allerdings waren Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von  $< 2$ , die auch von der Zulassung von Edoxaban umfasst sind, von der Studie ausgeschlossen.

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie solange dauern, bis 448 Ereignisse des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemisches embolisches Ereignis (SEE) aufgetreten waren.

Die Patienten wurden auf 2 Edoxaban-Arme randomisiert, von denen nur einer für die Nutzenbewertung relevant war (60 mg: N = 7035), und auf einen Warfarin-Arm (N = 7036). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach CHADS<sub>2</sub>-Score und innerhalb der CHADS<sub>2</sub>-Strata danach, ob eine Dosisreduktion notwendig war. Die Edoxaban-Dosis von 60 mg/Tag ist

gemäß Zulassung zu halbieren, wenn bestimmte Voraussetzungen bezogen auf das Körpergewicht, die Kreatinin-Clearance und Begleitmedikation gegeben sind. Insgesamt waren die Daten zu 14071 Patienten aus der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Im Kontrollarm wurde Warfarin in individueller Dosierung verabreicht, sodass bei den Patienten ein INR (international normalised ratio)-Wert zwischen 2,0 und 3,0 aufrechterhalten wurde. Dies entspricht der Zulassung.

Die Studie untersuchte patientenrelevante Endpunkte.

### ***Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene***

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte, für die Daten zur Verfügung standen, als niedrig eingestuft. Die Studie ist geeignet, Hinweise auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität – Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannt Ursache)***

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannt Ursache) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch oder unbekannt Ursache) ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität – Schlaganfall (ischämisch)***

Für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (ischämisch) ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität – Schlaganfall (hämorrhagisch)***

Für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer

ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (hämorrhagisch) damit nicht belegt.

#### *Morbidität – Schlaganfall (unbekannte Ursache)*

Für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) lagen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Schlaganfall (unbekannte Ursache) ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität – Schlaganfall (zu Behinderung führend)*

Für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schlaganfall- und SEE-Risiko, ausgedrückt durch den CHADS<sub>2</sub>-Score. Dabei ergibt sich für Patienten mit einem Score > 3 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem Score ≤ 3 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score ≤ 3 ist ein Zusatznutzen von Edoxaban für den Endpunkt Schlaganfall (zu Behinderung führend) damit nicht belegt.

#### *Morbidität – SEE*

Für den Endpunkt SEE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt SEE ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität – Myokardinfarkt*

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Myokardinfarkt ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität – TIA*

Für den Endpunkt TIA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt TIA ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der pU hat keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen – Größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung*

Für den kombinierten Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und Nierenfunktion (ausgedrückt über die Kreatinin-Clearance) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ergibt sich dabei für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban gegenüber Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban für den Endpunkt größere Blutung oder klinisch relevante nicht größere Blutung ist für Männer damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen – Größere Blutung*

Für den Endpunkt größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

*Nebenwirkungen – Klinisch relevante nicht größere Blutung*

Für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter sowie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen ließen sich die Subgruppenergebnisse nicht alle interpretieren. Nur für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Somit wurden ausschließlich die Subgruppenergebnisse für das Merkmal Geschlecht betrachtet.

Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutung damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen – Gesamtrate SUE*

Für die Gesamtrate der SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban.

Darüber hinaus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dabei ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban ist für Männer für den Endpunkt SUE damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein höherer oder geringerer Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin ist für den Endpunkt Abbruch wegen UE damit nicht belegt.

#### *Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen – Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität*

Für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin.

Das Ergebnis ist kongruent mit den für die einzelnen Endpunkte beobachteten Ergebnissen, da sich auch für die größeren Blutungen ein Vorteil zugunsten von Edoxaban zeigte.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte, und zwar in den Endpunktkategorien Morbidität, Nebenwirkungen und im kombinierten Endpunkt zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Dabei lag die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden für alle Endpunkte jeweils bei einem Hinweis. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist im Falle der Endpunkte Schlaganfall (hämorrhagisch) und größere Blutung jeweils beträchtlich; bei den Endpunkten Schlaganfall (zu Behinderung führend), klinisch relevante nicht größere Blutung, SUE und dem kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall, SEE, größere Blutung oder Gesamtmortalität ist das Ausmaß jeweils gering.

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich über mehrere Endpunkte hinweg konsistent eine Interaktion. Die entsprechenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen stellen einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation allerdings nicht infrage.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Edoxaban im Anwendungsgebiet Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter  $\geq 75$  Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese.

Tabelle 1: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter $\geq 75$ Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA ( <b>Warfarin</b> )	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NVAF: nicht valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## II 2 Nutzenbewertung

### II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Edoxaban gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Die Behandlung von Patienten mit hämodynamisch instabiler LE ist gemäß Zulassung nicht Teil der Bewertung.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (venöse Thromboembolien [VTE]) nach initial eingeleiteter parenteraler Antikoagulation als zweckmäßige Vergleichstherapie VKA benannt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zwischen Patientenpopulationen zu differenzieren, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe von 3 bis 6 Monaten oder eine kontinuierliche Prophylaxe über 3 bis 6 Monate hinausgehend (im vorliegenden Bericht als Langzeitprophylaxe benannt) indiziert ist. Der pU differenzierte in seiner Fragestellung nicht zwischen diesen Patientenpopulationen. Eine solche differenzierte Betrachtung der Patientengruppen wird für die vorliegende Nutzenbewertung aber als notwendig angesehen. Dies wird zum einen durch Leitlinien aber auch durch die Zulassung gestützt. Tabelle 1 zeigt die sich daraus ergebenden 2 Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 1: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Edoxaban

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <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> )

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Die Ableitung des Zusatznutzens sollte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) durchgeführt werden. Für die Fragestellung 1 wurde eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten definiert, für die Fragestellung 2 eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool des pU, Studien- und Interventionscharakteristika***

Der pU schloss die randomisierte kontrollierte Studie HOKUSAI-VTE ein. Die Studie war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte und multinationale Studie zum Vergleich von Edoxaban mit Warfarin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit akuter, symptomatisch proximaler TVT und / oder symptomatischer LE, die eine Antikoagulations-therapie benötigten. Es waren keine Patienten mit distaler TVT eingeschlossen und auch keine Patienten mit asymptomatischer VTE.

In die Studie wurden insgesamt 8292 Patienten zu niedermolekularem Heparin (NMH) gefolgt von Edoxaban 60 mg/Tag (N = 4143) und zu NMH mit überlappender Gabe von Warfarin (N = 4149) gefolgt von Warfarin alleine randomisiert. Die Edoxaban-Dosis von 60 mg/Tag ist gemäß Zulassung zu halbieren, wenn bestimmte Voraussetzungen bezogen auf das Körpergewicht, die Kreatinin-Clearance und Begleitmedikation gegeben sind. Warfarin wurde in individueller Dosierung verabreicht (Dosierung auf INR-Zielbereich 2,0 bis 3,0). Die Patienten sollten mindestens 3 Monate behandelt werden, die maximal mögliche Behandlungszeit betrug 12 Monate. Vor Randomisierung wurde vom behandelnden Arzt die vorgesehene Behandlungsdauer von 3, 6 oder 12 Monaten dokumentiert. Unabhängig von der Behandlungsdauer wurde der primäre Endpunkt nach 12 Monaten erhoben.

Patienteneinschluss und Behandlungsdauer waren ereignisgesteuert. So sollte die Studie solange dauern, bis 220 Ereignisse des primären Endpunkts aufgetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Randomisierung gestoppt. Das Ende der Behandlung für alle Studienpatienten erfolgte bis zu 6 Monate, nachdem der letzte Patient randomisiert wurde, sodass auch für den zuletzt randomisierten Patienten eine 6-monatige Behandlung möglich war. Eine finale Studienvisite erfolgte einen Monat nach Behandlungsende.

Die Studie untersuchte patientenrelevante Endpunkte.

Die Studie ist prinzipiell relevant für die Nutzenbewertung, weil Patienten eingeschlossen wurden, die einer der beiden oben genannten Fragestellungen zuzuordnen sind. Aus den vom pU im Dossier vorgelegten Informationen ließen sich jedoch keine Auswertungen identifizieren, die die beiden Fragestellungen hinreichend abbilden. Aufgrund dessen liegen keine geeigneten Auswertungen der Studie HOKUSAI-VTE für die vorliegende Nutzenbewertung vor.

### ***Keine verfügbaren Daten für Fragestellungen 1 und 2***

Vor Randomisierung sollten die behandelnden Ärzte die vorgesehene Behandlungsdauer für jeden Patienten auf Basis einer amerikanischen Leitlinie dokumentieren. Aufgrund des patientenindividuellen klinischen Zustands bestand die Möglichkeit, dass sich tatsächliche Behandlungsdauern von den vorgesehenen unterschieden. Es ist davon auszugehen, dass die Studie HOKUSAI-VTE sowohl Patienten umfasste, für die eine begrenzte Behandlung und Prophylaxe (Fragestellung 1) als auch Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe (Fragestellung 2) angezeigt war. Daher sind entsprechende Auswertungen derjenigen Patienten in der Studie notwendig, die den einzelnen Fragestellungen zugeordnet werden können. Es wurde geprüft, ob es Faktoren gibt, auf deren Basis eine adäquate Annäherung an diese Aufteilung möglich ist.

### ***Auswertungen für die vorliegenden Fragestellungen***

#### *Getrennte Auswertung der Patienten nach vorgesehener Behandlungsdauer*

Da sich die Fragestellungen danach unterscheiden, ob Patienten eine Langzeitprophylaxe benötigen oder nicht, schienen für die vorliegende Bewertungen Auswertungen gemäß vorgesehener Behandlungsdauern als geeignete Annäherung für adäquate Auswertungen, auch wenn tatsächliche Behandlungsdauern davon abweichen konnten. So beruhen die vorgesehenen Behandlungsdauern auf leitlinienbasierten Einschätzungen der Ärzte und spiegeln daher die Indikation zur Behandlungsdauer innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets wieder. Ergebnisse, getrennt ausgewertet nach tatsächlichen Behandlungsdauern sind ungeeignet, da diese Behandlungsdauern bereits durch die Studienmedikation beeinflusst sein können.

Für die Nutzenbewertung relevante Auswertungen sollten daher auf getrennten Auswertungen für vorgesehene Behandlungsdauern von 3, 6 und 12 Monaten sowie auf einer sinnvollen Zusammenfassung entsprechend der Fragestellungen 1 und 2 beruhen.

#### *Potenziell geeignete Analysen, die nicht direkt auf vorgesehenen Behandlungsdauern beruhen*

Patienten mit transienten Risikofaktoren erhalten eher eine begrenzte Behandlungsdauer als Patienten mit anderen Risikofaktoren. Somit hätten möglicherweise auch getrennte Analysen zu Patienten mit transienten Risikofaktoren und Patienten mit anderen Risikofaktoren für die Nutzenbewertung geeignet sein können. Solche Analysen liegen im Dossier auch in Form von Subgruppenanalysen vor. Allerdings stellte sich auf Basis der für die Edoxaban-Gruppe vorliegenden Basischarakteristika getrennt nach vorgesehener Behandlung heraus, dass eine Aufteilung der Risikofaktoren in transient und andere keine gute Annäherung einer Aufteilung der Patienten in die Fragestellungen 1 und 2 darstellt. So lagen die Patientenanteile bei den vorgesehenen Behandlungsdauern von 3, 6 und 12 Monaten für Patienten mit transienten Risikofaktoren bei 11 %, 47 % und 42 %, für Patienten mit anderen Risikofaktoren lagen die Anteile bei 3 %, 34 % und 62 %. Es zeigt sich daran nicht, dass für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, insbesondere mit transienten Risikofaktoren, eindeutig eine kürzere oder längere Behandlungsdauer vorgesehen war. Für die Warfarin-Gruppe war aufgrund fehlender Daten eine solche Abschätzung nicht möglich.

**Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie HOKUSAI-VTE**

Da in die Studie HOKUSAI-VTE ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen sind – zumindest gibt es keine Hinweise, dass dem nicht so wäre – wurden die Ergebnisse zur Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

Für die Gesamtpopulation zeigte sich für den Endpunkt größere Blutungen oder klinisch relevante nicht größere Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die meisten Ereignisse dieses Endpunkts bestanden aus Ereignissen des Endpunkts klinisch relevante nicht größere Blutungen, für den ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen war. Der Endpunkt klinisch relevante nicht größere Blutungen ist der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegend bzw. nicht schwere Symptome und Nebenwirkungen zuzuordnen. Für beide Endpunkte zeigte sich nur eine geringfügige Effektstärke. Deshalb wäre für Edoxaban ein Zusatznutzen nicht belegt, selbst wenn die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen werden würde.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Edoxaban im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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> )	Zusatznutzen nicht belegt
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <sup>d</sup>	VKA ( <b>Warfarin</b> )	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde.</p> <p>c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate)</p> <p>d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus)</p> <p>LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.