

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Lixiana® (Edoxaban) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Lixiana® ist bei Erwachsenen zugelassen zur

- **Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (SEE) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und mindestens einem Risikofaktor**
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE

### Markteinführung

Lixiana® (Edoxaban) ist seit dem 01.08.2015 in diesen Indikationen auf dem deutschen Markt (positive Opinion am 24.04.2015).

Es ist nach Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban das vierte direkte orale Antikoagulans auf dem deutschen Markt.

### Bewertung

**Für die Zulassung von Lixiana® (Edoxaban) in der Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE bei NVAf wurde die Studie ENGAGE-AF vorgelegt. Auswertungen, die den Richtlinien der EMA entsprechen, zeigen, dass 60 mg Edoxaban nicht weniger wirksam war als Warfarin. Signifikant bessere Wirksamkeit zeigte sich nicht. Es wurden aber Vorteile durch eine geringere Rate an (schweren) Blutungen ermittelt. Da diese Vorteile mit steigender Güte der Warfarin-Einstellung in der Vergleichsgruppe abnahmen, bleibt offen, inwieweit sie im hiesigen Versorgungsalltag erwartet werden können. Die Versorgung in Deutschland zeichnet sich durch eine im internationalen Vergleich regelmäßig hohe TTR (time in therapeutic range) aus. Hier wird anstelle von Warfarin Phenprocoumon eingesetzt, das eine längere Halbwertszeit hat.**

### Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Wirksamkeit für die hier behandelte Indikation wurde in einer großen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie mit aktiver Kontrolle untersucht.

In **ENGAGE-AF** wurden 21.105 Patienten mit **NVAf** und CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  auf Edoxaban 30 mg, 60 mg oder Warfarin (Ziel-INR: 2–3) randomisiert. Bei Nierenfunktionsstörung (CrCL 30–50ml/min), Körpergewicht  $\leq 60$  kg oder spezifischer Komedikation wurde Edoxaban auf 30 bzw. 15 mg halbiert. Eingeschlossen wurden vorbehandelte (mit oralen Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer) und nicht vorbehandelte Patienten, die im Median über 2,8 Jahre beobachtet wurden.

Da der vom Hersteller definierte primäre Endpunkt Schlaganfall oder SEE nicht den Kriterien der EMA-Guidelines entspricht und eine „Doppelzählung“ der sogenannten „hämorrhagischen Schlaganfälle“ (die die intrazerebralen Blutungen umfassen) als Wirksamkeits- und als Sicherheitsendpunkt beinhaltet, wurden auch modifizierte Auswertungen vorgelegt. Dafür wurde die Zeit bis zum Auftreten (time to first event) eines ischämischen Schlaganfalls (d. h. Hirninfarkt, HI) oder einer SEE, stratifiziert nach CHADS<sub>2</sub>-Score und Dosierung, ausgewertet.

Die Patienten waren durchschnittlich 72 Jahre alt und hatten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2,8. Zunächst wurde Nichtunterlegenheit (Schwelle: Hazard Ratio [HR]  $< 1,38$ ), dann Überlegenheit von Edoxaban vs. Warfarin geprüft. 30 mg/15 mg Edoxaban war Warfarin beim Endpunkt HI/SEE unterlegen (HR 1,47). Daher wurde dieses

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

niedrige Dosisregime nicht zugelassen und die 15 mg Dosis steht nur für die Umstellung auf VKA zur Verfügung. 60 mg/30 mg Edoxaban war Warfarin zwar nicht unterlegen (HR 0,92), aber auch nicht signifikant überlegen (HR 0,98, siehe Tabelle). Ergebnisse zum Kombinationsendpunkt aus Schlaganfall, SEE, tödlicher Blutung und kardiovaskulärer Mortalität (major adverse cardiovascular events, MACE; jeweils 4,4 %) standen im Einklang mit denen des primären Endpunkts.

**Tabelle 1:** Ergebnisse von ENGAGE-AF in der Indikation NVAf

		Edoxaban 60 mg/30mg	Warfarin flex. Dosierung
IS/ SEE	<b>Nicht-Unterlegenheit</b> Rate/100 Patientenjahre (per protocol) HR vs. Warfarin (95 % CI)*	0,93 % (n = 6995) 0,92 (0,73–1,15)	1,01 % (n = 6993) –
	<b>Überlegenheit</b> Rate/100 Patientenjahre (ITT) HR vs. Warfarin (99 % CI) p-Wert	1,33 % (n = 7035) 0,98 (0,78–1,23) p = 0,7903	1,36 % (n = 7036) – –
Schwere Blutungen	Rate/Patientenjahr (safety analysis set) HR vs. Warfarin (95% CI) p-Wert	2,75 % 0,80 (0,71–0,91) p = 0,0009	3,43 % – –

\*p-Werte im EPAR nicht genannt; CI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-treat

Das Blutungsrisiko war unter Warfarin signifikant höher als unter Edoxaban. Obwohl Schleimhautblutungen (gastrointestinale, urogenitale) unter 60 mg Edoxaban häufiger auftraten, war Warfarin sowohl hinsichtlich aller bestätigten (any confirmed: 14,2 % vs. 16,4 %) als auch schwerer (major) Blutungen (2,75 % vs. 3,43 %, s. Tabelle), darunter besonders den intrakraniellen, unterlegen. Unter Edoxaban hatten auch weniger Patienten ein behandlungsbedingtes AE/SAE (adverse event/serious AE) (60 mg: 28,2 %/ 4,7 %) als unter Warfarin (32,1 %/6,6 %). Explorative Subgruppenanalysen zeigten, dass Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin in der Verhinderung des primären Endpunkts mit steigender Güte der Warfarin-Einstellung und bei guter Nierenfunktion abnehmen. In Zentren mit einer TTR > 66,4 % nahmen auch die Vorteile von Edoxaban hinsichtlich des Risikos für schwere Blutungen ab.

### Ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**UAW:** *Blutungen* kommen häufig vor, können in jeder Lokalisation auftreten und auch schwerwiegend oder tödlich verlaufen. Am häufigsten sind Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, gastrointestinal, urogenital). Ebenfalls häufig treten posthämorrhagische *Anämien*, *Ausschläge* und *erhöhte Leberwerte* auf.

**Ausgewählte Warnhinweise:** Edoxaban wird nicht empfohlen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Dialysepatienten oder stark eingeschränkter Leberfunktion, bei Patienten mit prothetischen Herzklappen und bei mäßig schwerer bis schwerer Mitralstenose. Die bei therapeutischer Dosierung beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter sind für die Therapiekontrolle nicht hilfreich.

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	1 x 60 mg <sup>3</sup>	1088,48

Stand Lauertaxe: 01.10.2015

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>1 x 30 mg/d bei: CrCL 15–50 ml/min, ≤ 60 kg KG und gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde am 01.08.2015 mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

Quelle: Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Lixiana](#)<sup>®</sup>, erschienen am 03.07.2015. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit sowie Richtigkeit der angegebenen Dosierungen.