

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Lixiana® (Edoxaban) ▼<sup>1</sup>

### Zugelassene Indikation

Lixiana® ist bei Erwachsenen zugelassen zur

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

### 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 Behandlung und Prophylaxe von (rezidivierenden) TVT und LE wurde die Studie HOKUSAI-VTE vorgelegt. Edoxaban war nicht weniger wirksam als Warfarin, konnte aber keine signifikant bessere Wirksamkeit zeigen. Schwere und klinisch relevante, nicht schwere Blutungen waren unter Edoxaban seltener, nicht aber schwere Blutungen allein. Da Vorteile hinsichtlich des Blutungsrisikos 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 und Sicherheit in den Zulassungsstudien

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

In **HOKUSAI-VTE** erhielten 8240 Patienten (modified intent-to-treat, mITT) mit einer symptomatischen **TVT und/oder LE** unverblindet Enoxaparin oder unfraktioniertes Heparin s.c. über 5–12 Tage und anschließend doppelblind Edoxaban 60 mg (n = 4118) oder Warfarin (n = 4122; Ziel-INR: 2–3) über 3–12 Monate. Bei Nierenfunktionsstörung (CrCL 30–50 ml/min), Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit einem P-Glykoprotein-Inhibitor wurde die Edoxaban-Dosis halbiert.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten (time to first event) eines symptomatischen Rezidivs einer venösen Thromboembolie (VTE), erhoben als kombinierter Endpunkt aus TVT oder LE. Als sekundärer Endpunkte wurde unter anderem die Gesamtmortalität berücksichtigt. Die Behandlungsdauer des einzelnen Patienten konnte durch den Arzt festgelegt werden, die Endpunkte wurden nach 12 Monaten (overall study period) in der mITT-Population erhoben. Geprüft wurde zunächst Nichtunterlegenheit (Schwelle: Hazard Ratio [HR] < 1,50).

Die Patienten waren durchschnittlich 56 Jahre alt. Die mediane Behandlungszeit lag bei 265 bzw. 261 Tagen. Edoxaban war einer Behandlung mit Warfarin in der Wirksamkeit nicht unterlegen, es war aber auch nicht signifikant überlegen (s. Tab. 1). Dieses Ergebnis gilt sowohl für Zentren mit einer TTR < als auch ≥ 60 %. Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Anzahl der Ereignisse bei einer Analyse der „on treatment period“ und der „overall study period“ (dargestellt). Etwa die

<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.

Hälfte der VTE-Ereignisse trat erst nach Beendigung der Antikoagulation auf. Dies traf allerdings für beide Studienarme zu, sodass es keine Anhalte für unterschiedliches Auftreten von Rebound-VTE gab. Allerdings wirft es die Frage auf, ob die Studienpatienten zu kurz antikoaguliert wurden.

**Tabelle 1:** Ergebnisse von HOKUSAI-VTE (mITT) in der Indikation TVT/VTE

		Edoxaban 60 mg/30 mg (n = 4118)	Warfarin (n = 4122)
VTE (prim. Endpunkt)	% HR vs. Warfarin (95 % CI) p-Wert (Nichtunterlegenheit) p-Wert (Überlegenheit)	3,2 % 0,89 (0,70–1,13) < 0,0001 0,3362	3,5 % – – –
Nettoeffekt* (sek. Endpunkt)	% HR vs. Warfarin (95 % CI)	Angabe fehlt 1,00 (0,85–1,18)	Angabe fehlt –

CI: Konfidenzintervall; \*Nettoeffekt (net clinical outcome) zusammengesetzt aus nicht tödliche VTE, schwere Blutung, Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität lag bei 2,6 % unter Warfarin und 3,0 % unter Edoxaban. Schwere Blutungen waren unter Warfarin nicht signifikant häufiger (1,6 % vs. 1,4 %,  $p = 0,35$ ), wenngleich numerisch mehr intrakranielle Blutungen auftraten (18 vs. 5). Hinsichtlich des klinischen Gesamtergebnis bzw. Nettoeffekts, der rezidivierende VTE, schwere Blutungen und die Gesamtmortalität einbezieht, erwiesen sich beide Arzneimittel als gleichwertig (Angaben zur Häufigkeit fehlen im EPAR).

Blutungsereignisse insgesamt (any bleedings) traten unter Warfarin numerisch häufiger auf als unter Edoxaban (25,6 % vs. 21,7 %). Und auch beim zusammengesetzten Endpunkt aus schweren (major) und klinisch relevanten, nicht schweren (CRNM) Blutungen (prim. Sicherheitsendpunkt) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Edoxaban (10,3 % vs. 8,5 %,  $p = 0,004$ ). Unter Edoxaban hatten zudem weniger Patienten ein behandlungsbedingtes AE/SAE (adverse event/serious AE) (24,8 %/2,6 %) als unter Warfarin (32,7 %/5,1 %). In Bezug auf die schweren bzw. CRNM-Blutungen nahmen die Vorteile von Edoxaban vs. Warfarin jedoch mit der Güte der TTR-Einstellung ab und waren bei einer TTR > 60 % nicht mehr nachweisbar.

## 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:** Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Dialysepatienten oder stark eingeschränkter Leberfunktion wird Edoxaban nicht empfohlen. Aufgrund eines potenziell höheren Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung mit ASS bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen. 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 für 3 Monate [€] <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Filmtabletten	1 x 60 mg <sup>3,4</sup>	272,12	1088,48

Stand Lauertaxe: 01.10.2015

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import; <sup>3</sup>1 x 30 mg/d bei: CrCL 15–50 ml/min,  $\leq 60$  kg KG und gleichzeitiger Anwendung von Cicloprin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol; <sup>4</sup>Behandlung der VTE/Prophylaxe rezidivierender VTE: vorab mind. 5-tägige initiale Gabe eines parenteralen Antikoagulans.

## 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.