



# Arzneimittel im Blickpunkt 41

Stand: 3. November 2015

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/verordnungen](http://www.kvb.de/verordnungen)

## ■ Die Qual der Wahl....Vierter Vertreter bei den NOAKs Edoxaban (Lixiana®) - Vergleich der Zulassungsstudien und wirtschaftliche Aspekte

Seit 01. August 2015 ist mit Edoxaban (Lixiana®) der vierte Vertreter der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) und der dritte Faktor Xa Inhibitor auf dem deutschen Markt verfügbar. Wie gewohnt, informieren wir Sie regelmäßig über den aktuellen Wissensstand zum Einsatz der NOAKs.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfiehlt nach wie vor den Einsatz von NOAKs nur für Patienten, für die eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) keine Option ist. **Als Standardtherapie gilt weiterhin auch die orale Antikoagulation mit dem Wirkstoff Phenprocoumon oder Warfarin.** In den meisten internationalen Leitlinien (z. B. USA, Kanada, Schottland) sowie nationalen Leitlinien werden die NOAKs den VKA maximal gleichgestellt, aber nicht als überlegen eingestuft - *im Gegensatz zur europäischen ESC Leitlinie.*

Eine aktuelle Auswertung schwedischer Registerdaten bestätigt diese Empfehlung der AkdÄ für alle Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Bei allen Einschränkungen, die indirekte Vergleiche mit sich bringen, zeigen diese Ergebnisse, dass Schlaganfälle und intrakranielle Blutungen unter VKA bei guter bis sehr guter Einstellung der INR-Werte (mittlere TTR - Zeit im therapeutischen Bereich: 76%) nicht häufiger sind als unter NOAKs gemäß deren Zulassungsstudien, und schwere Blutungen sogar seltener sein können. Immerhin gehen in die Auswertungen des schwedischen Registers die Daten aller Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ein, ohne Selektion beispielsweise nach Alter, Schlaganfallrisiko oder Begleiterkrankungen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine gut geführte Cumarin-Therapie sicher und effektiv ist und auch nach Einführung der NOAKs weiterhin eine wertvolle Therapieoption darstellt.

Ist patientenindividuell die Therapie mit einem NOAK indiziert, bedenken Sie bitte für die Auswahl eines geeigneten Vertreters Folgendes:

Die INR-Einstellung der jeweiligen Patienten im Warfarin-Arm variierte stark zwischen den einzelnen Zulassungsstudien. Während bei Rivaroxaban lediglich 55% der Warfarin Teilnehmer im therapeutischen Bereich waren, konnten bei Edoxaban immerhin 68% dies erreichen.

Anhand der RELY Studie (Dabigatran bei Vorhofflimmern) konnte gesehen werden, dass die Überlegenheit primär auf die Subgruppen zurückzuführen war, bei welchen die TTR schlechter war.

Die Patienten mit dem höchsten Risiko waren in der Rivaroxaban Studie eingeschlossen, 87% wiesen hier einen CHADS<sub>2</sub>-Score von  $\geq 3$  auf. In den Studien zu Apixaban und Dabigatran Studien waren viele Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 eingeschlossen (34% bzw. 32%), bei welchen der Einsatz von Antikoagulantien grundsätzlich nicht zwingend notwendig ist.

Für Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) wurde in der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen festgestellt (Ausmaß: Hinweis auf geringen Zusatznutzen). Das Verfahren für Edoxaban läuft aktuell noch. **Gleichzeitig gibt es auch deutliche Preisunterschiede innerhalb dieser Wirkstoffgruppe.** Zusätzlich existieren inzwischen für Edoxaban die ersten Rabattverträge (derzeit Barmer GEK, IKK classic), was zur Folge hat, dass diese DDDs dann hinsichtlich der in Bayern gültigen WSV für die Zielerreichung positiv gewertet werden.

**Eine kurze Zusammenfassung über Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte als Entscheidungshilfe finden Sie hier:**

	Dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> ) 2x110mg/150mg	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> ) 1x15mg/ 20m	Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> ) 2x2,5mg/ 5mg	Edoxaban (Lixiana <sup>®</sup> ) 1x30mg/60mg
TTR	64%	55%	66%	68%
CHADS <sub>2</sub> -Score	2,1 ± 1,1	3,48 ± 0,94	2,1 ± 1,1	2,8±1,0
Wirksamkeit (ITT) im Vgl. zu Warfarin	150mg überlegen, 110mg nicht unterlegen	nicht unterlegen	5mg überlegen	30mg und 60mg nicht unterlegen
Sicherheitsergebnisse im Vgl. zu Warfarin Schwere Blutungen	150mg nicht signifikant, 110mg signifikant niedriger	Nicht signifikant	signifikant niedriger	30mg und 60mg signifikant niedriger
Kosten für die GKV pro DDD/Tag *	3,09€	3,08€	2,68€	2,81€

\*) Stand Lauer-Taxe: 15.09.2015

**An dieser Stelle möchten wir kurz auf den neuesten Vertreter der DOAKs eingehen:**

### Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>)

Bei Edoxaban handelt es sich ebenfalls um einen hoch selektiven, direkten und reversiblen Inhibitor von Faktor Xa, der Serinprotease in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. Edoxaban hemmt so den freien Faktor Xa und die Prothrombinase-Aktivität, wodurch die Thrombinbildung vermindert, die Gerinnungszeit verlängert und das Risiko einer Thrombusbildung reduziert werden.

Edoxaban besitzt eine seinen Vorgängern analoge Zulassung u.a. in der 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.

Wie für Rivaroxaban ist auch bei Edoxaban eine einmal tägliche Einnahme (Standarddosis: 60mg) vorgesehen, die im Vergleich zu Rivaroxaban unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen kann.

Zu beachten ist die Reduktion auf die 30mg Dosierung einmal täglich, welche bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCL) 15 - 50 ml/min) und/oder geringem Körpergewicht  $\leq 60$  kg und/oder der gleichzeitigen Anwendung der P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol indiziert ist.

### **Pharmakokinetik, Kontraindikation und Wechselwirkungen**

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 62 %, die Plasma-Proteinbindung bei Tier und Mensch zwischen 31,6% und 56,6% und die Halbwertszeit bei der oralen Einnahme zwischen 10 und 14 Stunden.

Edoxaban ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Die gleichzeitige Gabe von P-gp-Inhibitoren erhöhen die Edoxaban Plasmakonzentrationen; Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol erfordern eine Tagesdosis von 30mg, bei Chinidin, Verapamil und Amiodaron wird weiterhin die Gabe von 60mg empfohlen. Dennoch wurde in der ENGAGE Studie die Dosis von Lixiana® bei Patienten unter Verapamil oder Chinidin um 50 % auf 30 mg reduziert, weshalb eine Dosisreduktion bei Grenzfällen in Betracht gezogen werden kann.

Aktive klinisch relevante Blutungen und Situationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen sind Kontraindikationen für die Anwendung von Edoxaban. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Thrombolytika ist Vorsicht geboten, da das Blutungsrisiko erhöht wird. Die Komedikation mit anderen Antikoagulantien ist kontraindiziert. Bei schweren Leberfunktionsstörungen darf Edoxaban nicht eingesetzt werden. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

Bei gleichzeitiger Gabe von NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) muss Edoxaban mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen.

### **Nebenwirkungen**

Neben der dem Wirkmechanismus geschuldeten Gefahr von Blutungen zeigte sich in der zulassungsrelevanten Studie generell ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie unter Warfarin. Nähere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

### Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Der Einsatz bei Patienten mit prothetischen Herzklappen (Patienten mit mechanischen Herzklappen und Patienten mit bioprothetischen Herzklappen bis zu 3 Monate nach Implantation) und mäßig bis schwerer Mitralstenose wurde nicht untersucht und ist daher nicht empfohlen. Das gleiche gilt für Patienten mit akuter Krebserkrankung. Patienten mit länger zurückliegender Implantation bioprothetischer Herzklappen oder operativer Klappenwiederherstellung wurden vereinzelt eingeschlossen. Jedoch war deren Anzahl zu gering, um nach Einschätzung der europäischen Zulassungsbehörde ausreichend Rückschlüsse über die Anwendbarkeit von Edoxaban in dieser Patientensituation zu schließen. Dies gleicht der diesbezüglichen Einschätzung für den Wirkstoff Rivaroxaban.

Angaben zum Absetzen wegen eines chirurgischen oder sonstigen Eingriffs oder zur Umstellung von und auf VKA entnehmen Sie bitte ebenfalls der Fachinformation.

### Studiendesign der Zulassungsstudie:

Die wichtigsten Studienergebnisse der zulassungsrelevanten Studie bei Vorhofflimmern ENGAGE AF - TIMI 48, in die 21105 Teilnehmer eingeschlossen waren, entnehmen Sie bitte den Tabellen im Anschluss.

#### *Anmerkungen:*

Ähnlich wie bei den anderen drei Vertretern der NOAKs waren Patienten mit Vorhofflimmern reversibler Ursache, CrCl < 30 ml/min, hohem Blutungsrisiko, dualer Plättcheninhibition, mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose, anderen Indikationen für eine Antikoagulationstherapie, ACS, koronarer Revaskularisierung, oder Schlaganfall < 7 Tage von der Studie ausgeschlossen.

Auffällig an der Studienanalyse ist die Abhängigkeit der Wirkung, sowohl von Effektivität als auch Sicherheit, von der Kreatinin-Clearance. So zeigen sich in der Sub-Gruppe mit normaler Nierenfunktion tendenziell schlechtere Ergebnisse für Edoxaban.

Tendenziell zeigt sich ein größerer absoluter Nutzen von Edoxaban bei älteren Patienten (>75 Jahre) aufgrund des höheren Risikos für Schlaganfall und insbesondere Blutungen.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die vergleichsweise gute INR Einstellung bei den Patienten im Warfarin Arm.

Nachfolgend haben wir für Sie einen Überblick über die relevanten Ergebnisse der vier Zulassungsstudien zusammengestellt.

Weitere Hilfe bekommen Sie – **als Mitglied der KVB** – von unseren Pharmakotherapie-Beratern. Sie finden unsere Berater unter

<http://www.kvb.de/service/kontakt-und-beratung/praesenzberatung/verordnungen/>

	RE-LY <sup>a</sup>	ROCKET-AF <sup>b</sup>	ARISTOTLE <sup>c</sup>	ENGAGE AF- TIMI 48 <sup>d</sup>
	Dabigatran 2x110mg/150mg	Rivaroxaban 1x20mg	Apixaban 2x5mg/2,5mg	Edoxaban 1x30mg/ 60mg
<b>Studiengröße</b>	18.113 Patienten	14.264 Patienten	18.201 Patienten	21.105 Patienten
<b>Studiendesign</b>	Warfarin nicht verblindet	doppelblind	doppelblind, doppel-dummy	doppelblind, doppel-dummy
<b>Studiendauer</b>	2,0a	1,6a	1,8a	2,8a
<b>Nachbeobachtung</b>		1,9a		
<b>Durchschnittsalter</b>	71a	73a	70a	72a
<b>Primärer Endpunkt</b>	Schlaganfall / system. Embolie	Schlaganfall / system. Embolie	Schlaganfall / system. Embolie	Schlaganfall / system. Embolie
<b>Sicherheitsendpunkt</b>	schwere Blutungen	relevante Blutungen	schwere Blutungen	schwere Blutungen
<b>Auswertung</b>	ITT-Population	ITT-Population / „safety, as treated“	ITT-Population	Mod. ITT-Population

<sup>a</sup> Connolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 361 (2009)

<sup>b</sup> Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. NEJM 365 (2011)

<sup>c</sup> Granger et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 365 (2011)

<sup>d</sup> Giugliano et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 369 (2013)

	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48		
	Warfarin	Dabiga. 2x110mg	Dabiga. 2x150mg	Warfarin	Rivarox. 1x20 mg	Warfarin	Apix. 2x 2,5mg/5 mg	Warfarin	Edoxaban 30 mg	Edoxaban 60mg
<b>primärer Endpunkt<sup>e</sup></b>	<b>1,69 %</b>	<b>1,53 %</b> (p= 0,34)	<b>1,11 %</b> (p= 0,001)	<b>2,4 %<sup>f</sup></b> <b>2,2%<sup>g</sup></b>	<b>2,1 %<sup>f</sup></b> (p= 0,12) <b>1,7%<sup>g</sup></b> (p= 0,02)	<b>1,6 %</b>	<b>1,27 %</b> (p= 0,01)	<b>1,5%<sup>h</sup></b> (modif. ITT) <b>1,8%<sup>i</sup></b>	<b>1,61%<sup>h</sup></b> (p= 0,005) <b>2,04%<sup>i</sup></b> (p= 0,10)	<b>1,18%<sup>h</sup></b> (p< 0,001) <b>1,57%<sup>i</sup></b> (p=0,08)
<b>→ Number needed to treat</b>			<b>172</b>		<b>333</b> <b>200</b>		<b>303</b>			<b>313</b> <b>434</b>
<b>primärer EP nach Therapieende<sup>e</sup></b>	k. A.	k. A.	k. A.	<b>4,3 %</b>	<b>4,7 %</b> (p= 0,58)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>e</sup> Angaben in %: Anzahl Patienten / Jahr für Dabigatran, Apixaban und Edoxaban; Anzahl Patienten /100 Patientenjahre bei Rivaroxaban

<sup>f</sup> ITT- Population

<sup>g</sup> „safety, as treated“ (Patienten nach Randomisierung, die mindestens eine Dosis erhalten haben)

<sup>h</sup> Modifizierte ITT - Population während Behandlungsphase (Patienten nach Randomisierung, die mindestens eine Dosis erhalten haben); Test auf Nicht-Unterlegenheit

<sup>i</sup> ITT Population während gesamter Studiendauer; Test auf Überlegenheit

	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48		
	Warfarin	Dabiga. 2x110mg	Dabiga. 2x150mg	Warfarin	Rivarox. 1x20 mg	Warfarin	Apix. 2x 2,5mg/5 mg	Warfarin	Edoxaban 30 mg	Edoxaban 60mg
<b>Sekundärer Endpunkt<sup>e</sup></b>	Vgl. unten			Schlaganfall, nicht-ZNS bedingte Embolie oder Tod vaskulärer Ursache <b>3,63%</b>	<b>3,11%</b> (p= 0,034)	Schlaganfall, system. Embolie oder Tod kardio- jeglicher Ursache <b>5,04%</b>	<b>4,49%</b> (p= 0,02)	Schlaganfall, system. Embolie oder Tod kardio- vaskulärer Ursache <b>4,43%</b>	<b>4,23%</b> (p= 0,32)	<b>3,85%</b> (p= 0,005)
<b>Tod jegl. Ursache<sup>e</sup></b>	<b>4,13%</b>	<b>3,75%</b> (p= 0,13)	<b>3,64%</b> (p= 0,051)	<b>4,5%</b>	<b>4,9%</b> (p= 0,15)	<b>3,94%</b>	<b>3,52%</b> (p= 0,047)	<b>4,35%</b>	<b>3,80%</b> (p= 0,006)	<b>3,99%</b> (p= 0,08)

	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48		
	Warfarin	Dabiga. 2x110mg	Dabiga. 2x150mg	Warfarin	Rivarox. 1x20 mg	Warfarin	Apix. 2x5 mg/2,5mg	Warfarin	Edoxaban 30mg	Edoxaban 60mg
<b>Studienabbruch</b>	<b>16,6%</b>	<b>20,7%</b>	<b>21,2%</b>	<b>22,2%</b>	<b>23,7%</b>	<b>27,5%</b>	<b>25,3%</b>	<b>34,5%</b>	<b>33,0%</b>	<b>34,4%</b>
<b>davon wg. UAW</b>	<b>1,7%</b>	<b>2,7%</b>	<b>2,7%</b>	<b>7,0%</b>	<b>8,3%</b>	k. A.	k. A.	16,7%	15,6%	17,2%
<b>Schwerwiegende Blutungen<sup>e</sup></b>	<b>3,36%</b>	<b>2,71%</b> (p= 0,003)	<b>3,11%</b> (p= 0,31)	<b>3,4%</b>	<b>3,6%</b> (p= 0,58)	<b>3,09%</b>	<b>2,13%</b> (p< 0,001)	<b>3,43%</b>	<b>1,61%</b> (p< 0,001)	<b>2,75%</b> (p < 0,001)
<b>→ Number needed to harm</b>		<b>154<sup>j</sup></b>	<b>400<sup>j</sup></b>		<b>500<sup>k</sup></b>		<b>104<sup>j</sup></b>		<b>54<sup>j</sup></b>	<b>147<sup>j</sup></b>
<b>Hämorrhagischer Schlaganfall<sup>e</sup></b>	<b>0,38%</b>	<b>0,12 %</b> (p< 0,001)	<b>0,10 %</b> (p< 0,001)	<b>0,44 %</b>	<b>0,26 %</b> (p= 0,024)	<b>0,47 %</b>	<b>0,24 %</b> (p 0,001)	<b>0,47%</b>	<b>0,16%</b> (p< 0,001)	<b>0,26%</b> (p< 0,001)
<b>Ischämisch Schlaganfall<sup>e</sup></b>	<b>1,20%</b>	<b>1,34%</b> (p= 0,35)	<b>0,92%</b> (p= 0,03)	<b>1,42%</b>	<b>1,34%</b> (p= 0,58)	<b>1,05%</b>	<b>0,97%</b> (p= 0,42)	<b>1,25%</b>	<b>1,77%</b> (p< 0,001)	<b>1,25%</b> (p= 1)
<b>Schlaganfall gesamt<sup>e</sup></b>	<b>1,57%</b>	<b>1,44%</b> (p= 0,41)	<b>1,01%</b> (p< 0,001)	<b>1,96%</b>	<b>1,65%</b> (p= 0,092)	<b>1,51%</b>	<b>1,19%</b> (p= 0,01)	<b>1,69%</b>	<b>1,91%</b> (p= 0,12)	<b>1,49%</b> (p= 0,11)
<b>MI<sup>e</sup></b>	<b>0,53%</b>	<b>0,72%</b> (p= 0,07)	<b>0,74%</b> (p= 0,048)	<b>1,1%</b>	<b>0,9%</b> (p= 0,12)	<b>0,61%</b>	<b>0,53 %</b> (p= 0,37)	<b>0,75%</b>	<b>0,89</b> (p= 0,13)	<b>0,70%</b> (p= 0,60)

<sup>j</sup> Anzahl der Patienten, die mit dem Studienarzneimittel gegenüber behandelt werden müssen, um eine schwerwiegende Blutung zu vermeiden.

<sup>k</sup> Anzahl der Patienten, die mit dem Studienarzneimittel gegenüber Warfarin behandelt werden müssen, um eine zusätzliche schwerwiegende Blutung zu erleiden.