



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Andexanet alfa

Vom 20. Februar 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang.....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	20
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>23</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	23
2. Bewertungsentscheidung .....	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2 Nutzenbewertung .....	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	23
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23
2.2.4 Therapiekosten.....	23
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>24</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1 Stellungnahme der Portola Deutschland GmbH .....	31
5.2 Stellungnahme der AkdÄ.....	72

5.3	Stellungnahme der Professor Canbay .....	88
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. ....	93
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA und Pfizer Pharma GbmH .....	119
5.6	Stellungnahme der Fachgesellschaften DGK, DSG, GTH, DGN und DGIM.....	125
5.7	Stellungnahme des vfa .....	142
5.8	Stellungnahme der DGHO.....	146
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>158</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	158
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	178

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Andexanet alfa ist der 1. September 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Andexanet alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Andexanet alfa (Ondexxya®) gemäß Fachinformation**

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Derzeit ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, zugelassen.
- zu 2. Für erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen haben, kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Insgesamt ist die Evidenzlage zur Behandlung von Blutungskomplikationen bei medikamentöser Prophylaxe thrombotischer Ereignisse sehr limitiert. Bei schweren Blutungen unter Behandlung mit Rivaroxaban oder Apixaban wird in der Literatur die Gabe von Prothrombinkonzentraten als eine Option genannt, bei lebensbedrohlicher Blutung kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Neben einer möglichen Gabe von Prothrombinkonzentraten kommen für den Versuch einer Blutstillung bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als weitere Therapiemöglichkeiten z.B. eine Flüssigkeitssubstitution oder die Gabe von Plasmaexpander oder Blutprodukten infrage. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z.B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese kann z.B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Armen optimal intensivmedizinisch behandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Andexanet alfa wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung lagen keine direkt vergleichenden Daten von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde.

### Studie ANNEXA-4 zu Andexanet alfa

Der pharmazeutische Unternehmer legt zu Andexanet alfa die einarmige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Die Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Blutungen, welche die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich machten, waren bei 64,5 % der eingeschlossenen Patienten (schwere) intrakranielle Blutungen und bei 25,6 % der Patienten gastrointestinale Blutungen.

Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in zwei verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 30 Tage.

Als primäre Endpunkte der Studie wurden die prozentuale Änderung der Anti-FXa-Aktivität und das Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erhoben. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie Endpunkte zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen.

### Propensity-Score-adjustierter Vergleich

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-Score(PS)-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. In diesen schloss er für die Intervention die einarmige Studie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Studie RETRACE-II ein. Die RETRACE-II-Studie war zwar bereits Teil des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsdossier, jedoch lagen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der vollständige Datensatz der Studie und damit die patientenindividuellen Daten noch nicht vor.

Die RETRACE-II-Studie ist eine retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie, in die 1.338 Patienten aus 19 Hochschulzentren eingeschlossen wurden, die zwischen dem 1. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2015 eine Vitamin-K-Antagonist-assoziierte oder eine nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzenwirkstoff-assoziierte intrazerebrale Blutung erlitten. Patienten mit intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit Trauma, Tumor, arteriovenöser Malformation, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, akuter Thrombolyse oder anderen Koagulopathien waren von der Studie ausgeschlossen.

Endpunkte der Studie waren die Hämatomvergrößerung, das Auftreten intrakranieller und extrakranieller Komplikationen (ischämische und hämorrhagische unerwünschte Ereignisse) während des Krankenhausaufenthalts, die Mortalität vor Verlassen des Krankenhauses bzw. nach drei Monaten sowie die neurologische Funktionalität nach drei Monaten.

Für den PS-adjustierten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer nur jene Patienten heran, die innerhalb der letzten 18 Stunden mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und eine intrazerebrale, nicht traumata- oder tumorassoziierte Blutung erlitten. Zur weiteren Angleichung der Patientenkollektive werden Patienten der RETRACE-II-Studie mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch ausgeschlossen und im Rahmen des PS-adjustierten Vergleiches nicht berücksichtigt. Die für den Vergleich selektierte Teilpopulation (85 Patienten aus der ANNEXA-4-Studie; 97 Patienten aus der RETRACE-II-Studie) deckt somit nicht alle vom Anwendungsgebiet von Andexanet alfa umfassten Patienten ab.

Aus den vorgelegten Patientencharakteristika geht hervor, dass die Blutung im Vergleichsarm (RETRACE-II-Studie) bei 5,2 % der Patienten mit Vitamin K und bei 15,5 % der Patienten mit keiner spezifischen Therapie behandelt wurde. Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie eine Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Weitere Angaben zu den durchgeführten Interventionen, z.B. zu Begleitmedikationen oder lokalen und intensivmedizinischen Maßnahmen, fehlen.

Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pharmazeutische Unternehmer einen PS-adjustierten Vergleich der einzelnen Arme aus den beiden Studien durch. Dafür wird basierend auf Patientenmerkmalen der Propensity-Score modelliert. Für den Vergleich werden die Endpunkte 30 Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus, Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion und der neurologische Zustand gemessen anhand der Modified-Rankin-Skala nach der Behandlung herangezogen. Zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen legt der pharmazeutische Unternehmer hingegen keine Auswertungen vor, da für diese Endpunkte keine ausreichenden Daten aus der RETRACE-II-Studie vorliegen.

Die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aufgrund der fehlenden Randomisierung – trotz einer Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren – mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, da potenziell unbekanntes Confounder die Ergebnisse systematisch verzerren können. Hinzu kommt, dass bei dem vorgelegten Vergleich bei der Modellierung des Propensity-Scores einige Patientenmerkmale aufgrund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden konnten. Beispielsweise lagen für die National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) bei nur 45 % der Patienten der ANNEXA-4-Population Erhebungen vor, sodass eine adäquate Adjustierung bezüglich dieses Merkmals nicht möglich war. Hier zeigen sich höhere mittlere Werte bei den Patienten aufseiten der Vergleichstherapie (8 in ANNEXA-4 vs. 10 in RETRACE-II). Dies deutet auf einen höheren Schweregrad der intrazerebralen Blutungen der Patienten aufseiten der Vergleichstherapie hin.

Ungeachtet der unzureichend vergleichbaren Patientencharakteristika zeigt sich im Ergebnis des PS-adjustierten Vergleichs für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (Differenz der mittleren Volumenänderung zwischen den Gruppen [ml]: -7,21; 95 %-Konfidenzintervall [-11,41; -2,83];  $p = 0,001$ ). Der beobachtete Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren ist ohne eine vergleichende Auswertung zu Nebenwirkungsendpunkten eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten des PS-adjustierten Vergleichs daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

#### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Dem Beschluss liegen keine direkt vergleichenden Daten einer randomisierten kontrollierten Studie von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde.

Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pharmazeutische Unternehmer seitens der europäischen Zulassungsbehörde verpflichtet, direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bis zum 30. Juni 2023 vorzulegen.

Gemäß dieser Auflage der EMA ist im Jahr 2019 eine randomisierte kontrollierte Studie gestartet, in der Andexanet alfa gegenüber der Standardversorgung bei Patienten verglichen wird, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden (*Studie 18-513*). Die Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.

Vor dem Hintergrund, dass direkt vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass mit der beauftragten Studie ausschließlich Daten zu Patienten mit intrakraniellen Blutungen generiert werden. Demzufolge werden sich auf Basis dieser Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Andexanet alfa bei Patienten mit extrakraniellen Blutungen ableiten lassen.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der seitens der EMA beauftragten direkt vergleichenden Studie von Andexanet alfa gegenüber der Standardtherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Andexanet alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Andexanet alfa einzureichen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Andexanet alfa aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.



### 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ondexxya® mit dem Wirkstoff Andexanet alfa. Ondexxya® wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen bestimmt.

Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-Score-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. Für die Intervention wird die einarmige Zulassungsstudie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie RETRACE-II eingeschlossen.

Die Patientencharakteristika der Studien, die für den Propensity-Score-adjustierten Vergleich herangezogen wurden, zeigen – insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der intrazerebralen Blutungen – keine hinreichende Ähnlichkeit. Für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa, der Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren liegen keine vergleichenden Daten zu Nebenwirkungsendpunkten vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der Beschluss ist befristet bis 1. November 2023.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Aufgrund unberücksichtigter Diagnosecodes, potenziell abweichender Patientenzahlen für das Jahr 2019 und durch den Einschluss von Personen mit kontrollierbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen für die obere Grenze sowie den Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen für die untere Grenze ist die angegebene Spanne der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ondexxya® (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf)

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Nach der Gabe von Andexanet alfa wird eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose dringend empfohlen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, und eine lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutung erleiden, werden grundsätzlich im Rahmen einer optimierten Standardtherapie behandelt. Die Therapiekosten für eine optimierte Standardtherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird eine optimierte Standardtherapie auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann eine optimierte Standardtherapie in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Andexanet alfa	Einmalgabe	1	1	1
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Es wird für die Abbildung der Kosten der Therapie mit Andexanet alfa angenommen, dass pro Patient nur einmal pro Jahr die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls mehr als eine Blutung pro Jahr auftreten kann, sodass eine mehrmalige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich sein kann.

Andexanet alfa<sup>2</sup> wird als intravenöse Bolusgabe verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion. Das niedrige Dosierungsschema sieht eine initiale Bolusgabe von 400 mg Andexanet alfa vor, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 480 mg Andexanet alfa.

Das hohe Dosierungsschema sieht eine initiale Bolusgabe von 800 mg Andexanet alfa vor, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 960 mg Andexanet alfa.

Das empfohlene Dosierungsschema (niedrige Dosis vs. hohe Dosis) von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten aktuell eingenommenen Apixaban- bzw. Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban verstrichenen Zeit.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Andexanet alfa	(400 mg + 480 mg) – (800 mg + 960 mg)	(400 mg + 480 mg) – (800 mg + 960 mg)	5 x 200 mg – 9 x 200 mg	1	5 x 200 mg – 9 x 200 mg
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich				

<sup>2</sup> Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

### Kosten:

Andexanet alfa ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung)	Mehrwertsteuer von 19 %	Kosten
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Andexanet alfa	4 DFL	12.800 €	2.432 €	15.232 €
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Andexanet alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a  
SGB V - Andexanet alfa**

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BAnz AT 16.03.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Andexanet alfa wie folgt ergänzt:**



## **Andexanet alfa**

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BANz AT 27.03.2020 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2019):**

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen:            ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential            ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential            ↔: kein relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine Daten vor            n.b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

ca. 4.200 – 27.600 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ondexxya® (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Nach der Gabe von Andexanet alfa wird eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose dringend empfohlen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa <sup>1</sup>	19.040 € - 34.272 €
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich

(Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 1. November 2023 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>1</sup> Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Andexanet alfa**

**Vom 20. Februar 2020**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BANz AT 06.03.2020 B1), wie folgt zu ändern:

**I.**

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Andexanet alfa wie folgt ergänzt:

**Andexanet alfa**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2019):

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar



### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

ca. 4 200 bis 27 600 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ondexxya® (Wirkstoff: Andexanet alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Nach der Gabe von Andexanet alfa wird eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose dringend empfohlen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa <sup>1</sup>	19 040 € – 34 272 €
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen	patientenindividuell unterschiedlich

(Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis 1. November 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>1</sup> Andexanet alfa ist ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Andexanet alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa - Gemeinsamer Bundesausschuss

---



---

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Andexanet alfa
- **Handelsname:** Ondexxya®
- **Therapeutisches Gebiet:** Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Portola Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487)

### Modul 1

(PDF 273.43 kB)

### Modul 2

(PDF 187.83 kB)

### Modul 3

(PDF 672.56 kB)

### Modul 4

(PDF 10.32 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 855.55 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Andexanet alfa (Ondexxya®)

Andexanet alfa (Ondexxya®) wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa) - Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist:

---

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/>

02.12.2019 - Seite 1 von 3

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa - Gemeinsamer Bundesausschuss

- Eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen.

Stand der Information: Juni 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 294,41 kB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
  - Mündliche Anhörung: 06.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Andexanet alfa - 2019-09-01-D-487*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.01.2020 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Andexanet alfa**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Portola Deutschland GmbH	19.12.2019
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	20.12.2019
Prof. Dr. A. Canbay, Universitätsklinikum Bochum	19.12.2019
PD Dr. Beyer-Westendorf, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.	19.12.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA/ Pfizer Pharma GmbH	20.12.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.	23.12.2019
Prof. Wörmann, DGHO	23.12.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Portola Deutschland GmbH</b>						
Völkl, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stolskij, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stross, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Andersohn, Hr. PD Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<b>AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Niebling, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Völzke, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>PD Dr. Beyer-Westendorf, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.</b>						
Beyer-Westendorf, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Mahn, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dally, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; CO. KGaA</b>						
Hoppe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Abenthum, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGK, DSG, GTH, DGN, DGIM						
Steiner, Hr. Prof. Dr. (DSG)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Darius, Hr. Prof. Dr. (DKG)	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Lindhoff-Last, Fr. Prof. Dr. (GTH)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Sauerbruch, Hr. Prof. Dr. (DGIM)	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Prof. Wörmann, DGHO						
Riess, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Portola Deutschland GmbH**

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa/Ondexxya®
Stellungnahme von	Portola Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Andexanet alfa (Ondexxya®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 02.12.2019 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (2)</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert in der Nutzenbewertung, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Daten nicht geeignet seien, einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen. Ein Zusatznutzen sei derzeit nicht belegt (1).</p> <p>Die Portola Deutschland GmbH (nachfolgend Portola genannt) stimmt der Bewertung des IQWiG in vielen Aspekten der Bewertung zu, bezieht jedoch zu einigen allgemeinen und spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung.</p> <p><b>Allgemeine Aspekte zur Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><u>Zusatznutzen von Andexanet alfa</u></p> <p>Andexanet alfa ist das erste zugelassene und damit einzige Arzneimittel zur Wiederherstellung der Antikoagulation bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban. Es gibt keine zugelassenen Therapiealternativen und ein allgemeiner</p>	



Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsstandard liegt nicht vor. Die Wirksamkeit der trotz fehlender Zulassung im Anwendungsgebiet zum Einsatz kommenden Medikamente ist derzeit nicht ausreichend belegt. Andexanet alfa bzw. eine spezifische Aufhebung der Antikoagulation mittels eines Antidots wurde bereits vor der Zulassung von Andexanet alfa in zahlreichen Leitlinien empfohlen, was den hohen therapeutischen Bedarf von Andexanet alfa aufzeigt (3-9).</p> <p>Zwar treten schwere Blutungen in den Zulassungsstudien zu Apixaban und Rivaroxaban nur bei 3,6 % (10) bzw. 5,9 % der Patienten auf (11), dennoch können vor allem intrakranielle Blutungen zu kognitiven und körperlichen Einschränkungen (12) sowie einem hohen Sterberisiko führen (13, 14) Bei intrakraniellen Blutungen werden Mortalitätsraten von 45 - 50 % berichtet (13, 14).</p> <p>Die Kombination aus einem hohen therapeutischen Bedarf und der fehlenden Verfügbarkeit einer zugelassenen Therapieoption hat dazu geführt, dass die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) Andexanet alfa auf Basis der Daten aus den beiden Phase-3-Studien mit gesunden Probanden ANNEXA-A (NCT02207725) und ANNEXA-R (NCT02220725) (15), sowie der Phase-3b/4-Studie ANNEXA-4 (NCT02329327) zugelassen hat. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medical Products for Human Use, CHMP</i>) stellte fest, dass die schnellstmögliche Verfügbarkeit von Andexanet alfa für die Zielpopulation von signifikanter Bedeutung sei und diese Risiken in Bezug auf fehlende Daten überwiege („[...] <i>immediate availability of an antidote for FXa-inhibitors was considered to be of significant impact for the target population and outweighed the risks related to the fact that additional data are still required...</i>“) (16).</p> <p>Die Ergebnisse der ANNEXA-4 Studie zeigen, dass Andexanet alfa das leistet wofür es entwickelt wurde: Die Senkung der Anti-FXa-Aktivität</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>übersetzt sich bei einem Großteil der Patienten (81,9 %) in eine effektive Hämostase. Das Erreichen einer effektiven Hämostase resultiert wiederum in einem Erhalt der neurologischen und körperlichen Funktionsfähigkeit und einer Mortalitätsrate, die mit 15,3 % deutlich unter dem liegt, was bisher in der Indikation beschrieben wurde (13, 14). Auch führt die Anwendung von Andexanet alfa nicht zu einem erhöhten Schaden bei den behandelten Patienten. Die beobachteten Infusionsreaktionen sind überwiegend mild und es treten keine neutralisierenden Antikörper gegen den nativen FXa auf. Nur bei einem Patienten kam es in der ANNEXA-4 Studie zu einer erneuten Blutung nach der Behandlung mit Andexanet alfa. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind aufgrund der Elimination von Andexanet alfa (Abbau durch Proteasen im Plasma und renale Ausscheidung der entstehenden Proteinbruchstücke) nicht zu erwarten. Die in ANNEXA-4 beobachteten thromboembolischen Ereignisse sind auf die Grunderkrankung bei aufgehobener Antikoagulation zurückzuführen. Dies zeigt sich zum einen darin, dass in Studien mit gesunden Probanden, der ANNEXA-A (NCT02207725) und ANNEXA-R Studie (NCT02220725) (15), keine thrombotischen Ereignisse auftraten (weder klinisch noch subklinisch). Zum anderen wurden auch in der ANNEXA-4 Studie bei denjenigen Patienten, bei denen die orale Antikoagulation wieder aufgenommen wurde, keine thrombotischen Ereignisse beobachtet (17).</p> <p>Betrachtet man darüber hinaus die Evidenzlandschaft zu möglichen – wenn auch in der betreffenden Indikation nicht zugelassenen – Therapiealternativen, so finden sich die 18 in unserem Dossier zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa dargestellten Studien für einen möglichen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für keine der Studien war es jedoch möglich, auf Basis der publizierten Daten einen Vergleich mit den Daten der ANNEXA-4 Studie durch-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zuführen. Das IQWiG stimmt zu, dass ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich sei (1). Somit konnte die Bewertung des Zusatznutzens bisher nur anhand der Daten der einarmigen ANNEXA-4 Studie erfolgen.</p> <p>Eine der in der systematischen Literaturrecherche für das Dossier identifizierte Publikation basiert auf einer Beobachtungsstudie (<i>German-Wide-Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage</i>, RETRACE-II-Studie), in welcher Daten zu Patienten mit FXa-Inhibitor-assoziierten intrazerebralen Blutungen erhoben wurden, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) behandelt werden (18). Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zum Wirkstoff Andexanet alfa lagen zur RETRACE-II-Studie nur die aggregierten Daten der Publikation von Gerner et al. 2018 (18) sowie Informationen aus Datenbanken klinischer Studien vor (19, 20). Erst nach Bereitstellung des vollständigen Datensatzes durch die Eigner der Studie konnte ein <i>Propensity-Score</i> adjustierter historischer Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie durchgeführt werden (21, 22), dessen Ergebnisse mit dieser Stellungnahme eingereicht werden. Durch die Verfügbarkeit patientenindividueller Daten können nun die methodischen Einschränkungen, die einen Vergleich allein auf Basis der publizierten Daten verhinderten, teilweise überwunden werden.</p> <p>Im adjustierten historischen Vergleich zeigte sich für den Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Andexanet alfa im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, sowohl für die <i>mixed effect model repeat measurement</i> (MMRM)-Analyse als auch für die Responder-Analyse. Zusammen mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie wird für den Endpunkt insgesamt ein <b>beträchtlicher Zusatz-</b></p>	<p>Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-Score-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. Für die Intervention wird die einarmige Zulassungsstudie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie RETRACE-II eingeschlossen.</p> <p>Die Patientencharakteristika der Studien, die für den Propensity-Score-adjustierten Vergleich herangezogen wurden, zeigen – insbesondere im Hinblick auf den Schweregrad der intrazerebralen Blutungen – keine hinreichende Ähnlichkeit. Für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa, der Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren liegen keine vergleichenden Daten zu Nebenwirkungsendpunkten vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>nutzen für Patienten</b> abgeleitet, bei denen aufgrund einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren <b>intrazerebralen Blutung</b> eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.</p> <p>Das Risiko, innerhalb von 30 Tagen während des Krankenhausaufenthalts zu versterben, ist bei einer Therapie mit Andexanet alfa im Vergleich mit der optimierten Standardtherapie deutlich reduziert. Die Auswirkungen intrazerebraler Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS), lag bei Patienten, die Andexanet alfa erhalten hatten, leicht unter dem für Patienten, die die optimierte Standardtherapie erhalten hatten (22). Für die Endpunkte „30-Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ und „Auswirkungen intrazerebraler Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, gemessen anhand der mRS“ lässt sich zusammen mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie ein <b>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> ableiten.</p> <p>Für die vergleichenden Daten des adjustierten historischen Vergleichs lässt sich somit, zusammen mit den Ergebnissen der einarmigen ANNEXA-4 Studie, <b>für Patienten mit intrazerebralen Blutungen insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen</b> ableiten.</p> <p>Für Patienten mit anderen lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen beruht der Zusatznutzen auf der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 und es wird ein <b>nicht quantifizierbarer Zusatz-nutzen</b> abgeleitet.</p> <p><b>Spezifische Aspekte zur Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p>Im folgenden Abschnitt der Stellungnahme nimmt Portola Stellung zu einzelnen Aspekten der Nutzenbewertung des IQWiG.</p> <p>Portola bestätigt, dass langfristig Daten einer vergleichenden Phase-4</p>	<p>Vergleichstherapie nicht möglich ist.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie (Studie 18-513, NCT03661528) erwartet werden und führt im Folgenden das Ziel der Studie sowie die wichtigsten Informationen zum Studiendesign aus.</p> <p>Weiterhin nimmt Portola Stellung zur Aussage des IQWiG, dass eine schwere <b>Blutung auch mehr als einmal pro Patient und Jahr</b> auftreten kann.</p> <p>Schließlich legt Portola ergänzend Ergebnisse eines <b>adjustierten historischen Vergleich</b> vor, der für die Teilpopulation der Patienten mit einer intrazerebralen Blutung einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – ermöglicht und deshalb unterstützend zur Ableitung des Zusatznutzens von Andexanet alfa herangezogen wird.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
S. 5, Z. 3	<p><b>Informationen zur randomisierten Phase-4 Studie (18-513)</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 2.1 (Kurzfassung der Nutzenbewertung) an:  <i>„Zusatznutzen derzeit nicht belegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen. Eine in diesem Jahr gestartete internationale RCT des pU (18-513) vergleicht eine Behandlung mit Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standard-versorgung bei Patientinnen und Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden. Diese Studie war Auflage der europäischen Zulassungsbehörde zur bedingten Zulassung von Andexanet alfa und wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Portola stimmt den Angaben des IQWiG bezüglich der randomisierten Phase-4 Studie zu und erläutert hiermit nähere Hintergründe zur Studie.</p> <p>Die Phase-4 Studie (Studie 18-513) wurde aufgrund einer Auflage der EMA für die Zulassung von Andexanet alfa im Rahmen der <i>Conditional</i></p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>Marketing Authorisation</i> initiiert. Es sollen Daten aus der Phase-4 Studie erhoben werden, um die Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Effektivität zu belegen sowie das Risiko von Thrombosen und thromboembolischen Ereignissen zu untersuchen (<i>“In order to substantiate correlation of the biomarker (antiFXa-activity) with haemostatic efficacy and clarify the risk of thromboses and thromboembolic events, the MAH should submit the results of a global randomised controlled clinical trial to investigate the use of andexanet versus standard of care treatment in patients with intracranial haemorrhage (ICH) taking apixaban, rivaroxaban, or edoxaban (study 18-513) (16).”</i>)</p> <p>Die multizentrische RCT-Studie (NCT03661528) wurde im Januar diesen Jahres gestartet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardtherapie (<i>Usual Care</i>) zu untersuchen (23, 24). Die Studie schließt Patienten mit einer akuten intrakraniellen Blutung ein, die innerhalb von zwölf Stunden nach dem Auftreten der Symptome (Baseline-Bildgebung) und innerhalb von 15 Stunden nach der Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors (Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban) behandelt wurden. Die Studie verwendet ein randomisiertes <i>Open-Label-Design</i>, da es nicht möglich ist, den Prüfarzt bezüglich der Behandlung (aufgrund der vielen möglichen Therapieoptionen für eine Standardtherapie) zu verblinden. Insgesamt sollen zum jetzigen Stand ca. 440 Patienten in die Studie aufgenommen werden (19, 20, 23).</p> <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden randomisiert und erhalten entweder Andexanet alfa oder eine Standardtherapie. Die</p>	<p>Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pharmazeutische Unternehmer seitens der europäischen Zulassungsbehörde verpflichtet, direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bis zum 30. Juni 2023 vorzulegen.</p> <p>Gemäß dieser Auflage der EMA ist im Jahr 2019 eine randomisierte kontrollierte Studie gestartet, in der Andexanet alfa gegenüber der Standardversorgung bei Patienten verglichen wird, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden (<i>Studie 18-513</i>). Die Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass direkt vergleichende klinische Daten erwartet werden, die für die Nutzenbewertung von Andexanet alfa in der vorliegenden Indikation grundsätzlich relevant sind, ist es gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass mit der beauftragten Studie ausschließlich Daten zu Patienten mit intrakraniellen Blutungen generiert werden. Demzufolge werden sich auf Basis dieser Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Andexanet alfa bei Patienten mit extrakraniellen Blutungen ableiten lassen.</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Standardtherapie besteht aus allen Behandlungen (einschließlich keiner Behandlung) mit Ausnahme von Andexanet alfa, die durch den behandelten Arzt als angemessen bewertet werden. Andexanet alfa wird als Bolus für ca. 15 - 30 Minuten unmittelbar gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion für 120 Minuten verabreicht. Die letzte <i>Follow-up</i> Visite findet an Tag 30 statt. Als primärer Endpunkt wird der Anteil an Patienten, mit einer effektiven Hämostase (sehr gute oder gute Hämostase) erfasst (23).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die randomisierte Phase-4 Studie in diesem Jahr gestartet wurde und voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein wird.</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der seitens der EMA beauftragten direkt vergleichenden Studie von Andexanet alfa gegenüber der Standardtherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. November 2023 wird als angemessen erachtet.</p>
S. 21, Z. 12	<p><b>Mehr als eine lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung pro Patient und Jahr</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 3.2.1 (Behandlungsdauer) folgendes an:  <i>„Der pU weist korrekt darauf hin, dass mehr als 1 Blutung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr auftreten kann. Es ist unklar, weshalb er dennoch nicht mehr als 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr veranschlagt. Der Routinedatenanalyse entnimmt der pU 1,13 bis 1,18 Blutungsereignisse pro Patientin bzw. Patient für das Jahr 2017. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten führt dies zu mehr als 1 Behandlung pro Jahr.“</i></p>	



Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Portola stimmt der Aussage des IQWiG zu, dass in seltenen Fällen mehr als eine lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung pro Patient und Jahr auftreten kann. Allerdings merkt Portola an, dass dies sowohl für die Behandlung mit Andexanet alfa als auch für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zutrifft.</p>	<p>Es wird für die Abbildung der Kosten der Therapie mit Andexanet alfa angenommen, dass pro Patient nur einmal pro Jahr die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls mehr als eine Blutung pro Jahr auftreten kann, sodass eine mehrmalige Aufhebung der Antikoagulation erforderlich sein kann.</p>
S. 4, Z. 29	<p><b>Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 2.1 (Kurzfassung der Nutzenbewertung) folgendes an: <i>„Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Das Vorgehen des pU, die Studien der Vergleichstherapie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, ist sachgerecht. Ein wichtiger Grund, der gegen einen Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien spricht, ist, dass Endpunkte zwischen den Studien deutlich unterschiedlich operationalisiert wurden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Dossiererstellung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren. Eine der in der Literaturrecherche identifizierte Publikation basiert auf der retrospektiven Beobachtungsstudie RETRACE-II. In der RETRACE-II Studie werden Daten zu Patienten mit intrazerebralen</p>	<p>Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen Propensity-</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Blutungen erhoben, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – behandelt werden (18). Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zum Wirkstoff Andexanet alfa lagen zur RETRACE-II-Studie nur die aggregierten Daten der Publikation von Gerner et al. 2018 (18) sowie Informationen aus Datenbanken klinischer Studien vor (19, 20). Erst nach Bereitstellung des vollständigen Datensatzes durch die Eigner der Studie konnte ein <i>Propensity-Score</i> adjustierter historischer Vergleich mit der ANNEXA-4 Studie durchgeführt werden (21, 22). Durch die Verfügbarkeit patientenindividueller Daten können nun die methodischen Einschränkungen, die einen Vergleich allein auf Basis der publizierten Daten verhinderten, teilweise überwunden werden.</p> <p>Ziel des im Folgenden beschriebenen adjustierten historischen Vergleichs ist es, Daten zu patientenrelevanten Endpunkten von Patienten unter Therapie mit Andexanet alfa (ANNEXA-4 Studie) und Patienten unter Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie) – (RETRACE-II-Studie) bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung zu vergleichen. Als Endpunkte konnten die 30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus, die Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion und das funktionelle Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS, erhoben werden (21).</p> <p>Die Ergebnisse dieses Vergleiches werden nachfolgend dargestellt und unterstützend zur Bewertung des Zusatznutzen von Andexanet alfa herangezogen. Detaillierte Informationen zur Durchführung des <i>Propensity-</i></p>	<p>Score(PS)-adjustierten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für den Vergleich von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen vor. In diesen schloss er für die Intervention die einarmige Studie ANNEXA-4 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie die einarmige Studie RETRACE-II ein. Die RETRACE-II-Studie war zwar bereits Teil des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsdossier, jedoch lagen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der vollständige Datensatz der Studie und damit die patientenindividuellen Daten noch nicht vor.</p> <p>Die RETRACE-II-Studie ist eine retrospektive deutsche Beobachtungs(Register)-Studie, in die 1.338 Patienten aus 19 Hochschulzentren eingeschlossen wurden, die zwischen dem 1. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2015 eine Vitamin-K-Antagonist-assoziierte oder eine nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzenwirkstoff-assoziierte intrazerebrale Blutung erlitten. Patienten mit intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit Trauma, Tumor, arteriovenöser Malformation, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, akuter Thrombolyse oder anderen Koagulopathien waren von der Studie ausgeschlossen. Endpunkte der Studie waren die Hämatomvergrößerung,</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Score adjustierten historischen Vergleichs sind einem separaten Bericht (25) sowie dem statistischen Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan, SAP</i>) und dem Studienbericht zum adjustierten historischen Vergleich zu entnehmen (21, 22).</p> <p><u>RETRACE-II-Studie</u></p> <p>Bei der RETRACE-Studie Teil I (26, 27) und Teil II (18-20) handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Beobachtungsstudie. Für den adjustierten historischen Vergleich wurden ausschließlich Patienten aus der RETRACE-II-Studie eingeschlossen (18-20).</p> <p>In der RETRACE-II-Studie wurden retrospektiv Patienten mit Vitamin-K-Antagonist (VKA)-assoziierten intrazerebralen Blutungen sowie mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAC)-assoziierten intrazerebralen Blutungen eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 01. Januar 2011 und 31. Dezember 2015 in den 19 teilnehmenden deutschen Zentren behandelt wurden und den Einschlusskriterien der Studie entsprachen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit intrazerebralen Blutungen im Zusammenhang mit einem Trauma, Tumor, arteriovenöser Malformation, aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, akuter Thrombolyse oder anderen Koagulopathien (18-20).</p> <p>Die individuellen Patientendaten wurden retrospektiv durch Überprüfung von Patientenakten und Institutionsdatenbanken an den einzelnen</p>	<p>das Auftreten intrakranieller und extrakranieller Komplikationen (ischämische und hämorrhagische unerwünschte Ereignisse) während des Krankenhausaufenthalts, die Mortalität vor Verlassen des Krankenhauses bzw. nach drei Monaten sowie die neurologische Funktionalität nach drei Monaten.</p> <p>Für den PS-adjustierten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer nur jene Patienten heran, die innerhalb der letzten 18 Stunden mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden und eine intrazerebrale, nicht traumata- oder tumorassoziierte Blutung erlitten. Zur weiteren Angleichung der Patientenkollektive werden Patienten der RETRACE-II-Studie mit abnormaler Leberfunktion oder Alkoholmissbrauch ausgeschlossen und im Rahmen des PS-adjustierten Vergleiches nicht berücksichtigt. Die für den Vergleich selektierte Teilpopulation (85 Patienten aus der ANNEXA-4-Studie; 97 Patienten aus der RETRACE-II-Studie) deckt somit nicht alle vom Anwendungsgebiet von Andexanet alfa umfassten Patienten ab.</p> <p>Aus den vorgelegten Patientencharakteristika geht hervor, dass die Blutung im Vergleichsarm (RETRACE-II-Studie) bei 5,2 % der Patienten mit Vitamin K und bei 15,5 % der Patienten mit keiner spezifischen Therapie behandelt wurde.</p>

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>deutschen Hochschulzentren erhoben. Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde von den Patienten selbst oder ihren gesetzlichen Vertretern eingeholt. Die Studie endete nach einer 90-tägigen Beobachtungszeit der Patienten (18)</p> <p>Nähere Informationen zur RETRACE-II-Studie sowie zur ANNEXA-4 Studie sind einem separaten Bericht (25) und Modul 4 zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa (17) zu entnehmen.</p> <p><u>Studienpopulation für den adjustierten historischen Vergleich</u></p> <p>Patienten mit einer VKA-assoziierten intrazerebralen Blutung wurden nicht für die Analyse des adjustierten historischen Vergleichs herangezogen. 190 Patienten mit einer NOAC-assoziierten intrazerebralen Blutung wurden in die RETRACE-II-Studie aufgenommen. Für die Analysen des adjustierten historischen Vergleichs kamen nur 168 Patienten in Frage, da 22 Patienten aufgrund einer Behandlung mit Dabigatran von der Analyse ausgeschlossen werden mussten (22). Nachdem zusätzliche Ausschlusskriterien angewendet wurden, um eine Vergleichbarkeit mit der ANNEXA-4 Population zu ermöglichen, standen 97 von 146 Patienten für die Analyse des adjustierten historischen Vergleichs zur Verfügung (22, 25).</p> <p>In der RETRACE-II-Studie wurden 75,3 % der Patienten mit Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), 5,2 % mit Vitamin K, 1,0 % mit gefrorenem Frischplasma, 3,1 % mit Thrombozytenkonzentrat und keiner mit Tranexamsäure oder Antithrombin behandelt (22). Die mittlere Dosierung von</p>	<p>Für diese Patienten ist somit unklar, ob sie eine Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Weitere Angaben zu den durchgeführten Interventionen, z.B. zu Begleitmedikationen oder lokalen und intensivmedizinischen Maßnahmen, fehlen.</p> <p>Um für die Unterschiede in den Patientenpopulationen zu adjustieren, führt der pharmazeutische Unternehmer einen PS-adjustierten Vergleich der einzelnen Arme aus den beiden Studien durch. Dafür wird basierend auf Patientenmerkmalen der Propensity-Score modelliert. Für den Vergleich werden die Endpunkte 30 Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus, Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion und der neurologische Zustand gemessen anhand der Modified-Rankin-Skala nach der Behandlung herangezogen. Zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen legt der pharmazeutische Unternehmer hingegen keine Auswertungen vor, da für diese Endpunkte keine ausreichenden Daten aus der RETRACE-II-Studie vorliegen.</p> <p>Die Ergebnisse aus einem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aufgrund der fehlenden Randomisierung – trotz einer Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmotifikatoren oder prognostischer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>PPSB betrug dabei 2.360 U (22). Das verabreichte PPSB bestand aus einem 4-Faktor-Konzentrat mit den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und S. Die Menge an PPSB und die Menge, die vor der zweiten Bildgebung verabreicht wurde, wurde aufgezeichnet. Alle zusätzlichen Mittel zur Aufhebung der Antikoagulation, einschließlich Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung, wurden ebenfalls aufgenommen (18).</p> <p>In der ANNEXA-4 Studie wurden 352 Patienten mit NOAC-assoziierten lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen eingeschlossen. Nachdem zusätzliche Ausschlusskriterien angewendet wurden, um eine Vergleichbarkeit mit der RETRACE-II-Studie zu ermöglichen, standen 85 Patienten für die Analyse des adjustierten historischen Vergleich zur Verfügung (22, 25).</p> <p><b>Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs</b></p> <p>Eine Auswahl der Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation des adjustierten historischen Vergleichs ist in Tabelle 1 dargestellt. Da nicht für alle Patienten Daten zu jedem Endpunkt erhoben werden konnten, sind die Patienten-Charakteristika für die jeweiligen Endpunkte im separaten Bericht und im Studienbericht zum adjustierten historischen Vergleich zusätzlich dargestellt (22, 25).</p>	<p>Faktoren – mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, da potenziell unbekanntes Confounder die Ergebnisse systematisch verzerren können. Hinzu kommt, dass bei dem vorgelegten Vergleich bei der Modellierung des Propensity-Scores einige Patientenmerkmale aufgrund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden konnten. Beispielsweise lagen für die National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) bei nur 45 % der Patienten der ANNEXA-4-Population Erhebungen vor, sodass eine adäquate Adjustierung bezüglich dieses Merkmals nicht möglich war. Hier zeigen sich höhere mittlere Werte bei den Patienten aufseiten der Vergleichstherapie (8 in ANNEXA-4 vs. 10 in RETRACE-II). Dies deutet auf einen höheren Schweregrad der intrazerebralen Blutungen der Patienten aufseiten der Vergleichstherapie hin.</p> <p>Ungeachtet der unzureichend vergleichbaren Patientencharakteristika zeigt sich im Ergebnis des PS-adjustierten Vergleichs für den Endpunkt Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Andexanet alfa (Differenz der mittleren Volumenänderung zwischen den Gruppen [ml]: -7,21; 95 %-Konfidenzintervall [-11,41; -2,83]; p = 0,001). Der beobachtete Effekt ist jedoch nicht groß genug, als dass dieser nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Zudem ist unklar, wie sich</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																											
	<p>Tabelle 1: Ausgewählte Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation des adjustierten historischen Vergleichs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Andexanet alfa N = 85</th> <th colspan="2">optimierte Standard- therapie N=97</th> </tr> <tr> <th>n<sup>a</sup></th> <th>Wert</th> <th>n<sup>a</sup></th> <th>Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Demografie und klinische Merkmale</b></td> </tr> <tr> <td>Alter (Mittelwert, SD)</td> <td>85</td> <td>78,80 (8,96)</td> <td>97</td> <td>78,35 (7,60)</td> </tr> <tr> <td>Frauen (n, %)</td> <td>85</td> <td>36 (42,4%)</td> <td>97</td> <td>51 (52,6%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>NOAC-Exposition</b></td> </tr> <tr> <td>Apixaban (n, %)</td> <td>85</td> <td>49 (57,6)</td> <td>97</td> <td>19 (19,6)</td> </tr> <tr> <td>Rivaroxaban (n, %)</td> <td>85</td> <td>36 (42,4)</td> <td>97</td> <td>78 (80,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>NOAC-Indikation</b></td> </tr> <tr> <td>Vorhofflimmern (n, %)</td> <td>-</td> <td>75 (88,2)</td> <td>-</td> <td>82 (84,5)</td> </tr> <tr> <td>Lungenembolie (n, %)</td> <td>-</td> <td>4 (4,7)</td> <td>-</td> <td>6 (6,2)</td> </tr> <tr> <td>tiefe Venenthrombose (n, %)</td> <td>-</td> <td>7 (8,2)</td> <td>-</td> <td>7 (7,2)</td> </tr> <tr> <td>andere NOAC Indikationen (n, %)</td> <td>-</td> <td>4 (4,7)</td> <td>-</td> <td>2 (2,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Komorbiditäten</b></td> </tr> <tr> <td>Hypertonie (n, %)</td> <td>-</td> <td>75 (88,2)</td> <td>-</td> <td>87 (90,6)</td> </tr> </tbody> </table>		Andexanet alfa N = 85		optimierte Standard- therapie N=97		n <sup>a</sup>	Wert	n <sup>a</sup>	Wert	<b>Demografie und klinische Merkmale</b>					Alter (Mittelwert, SD)	85	78,80 (8,96)	97	78,35 (7,60)	Frauen (n, %)	85	36 (42,4%)	97	51 (52,6%)	<b>NOAC-Exposition</b>					Apixaban (n, %)	85	49 (57,6)	97	19 (19,6)	Rivaroxaban (n, %)	85	36 (42,4)	97	78 (80,4)	<b>NOAC-Indikation</b>					Vorhofflimmern (n, %)	-	75 (88,2)	-	82 (84,5)	Lungenembolie (n, %)	-	4 (4,7)	-	6 (6,2)	tiefe Venenthrombose (n, %)	-	7 (8,2)	-	7 (7,2)	andere NOAC Indikationen (n, %)	-	4 (4,7)	-	2 (2,1)	<b>Komorbiditäten</b>					Hypertonie (n, %)	-	75 (88,2)	-	87 (90,6)	<p>dieser Endpunkt in direkt patientenrelevanten Endpunkten, wie z.B. der neurologischen Funktion oder Mortalität, widerspiegelt. Sowohl im Endpunkt neurologische Funktion als auch in der Mortalität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Des Weiteren ist ohne eine vergleichende Auswertung zu Nebenwirkungsendpunkten eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten des PS-adjustierten Vergleichs daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
	Andexanet alfa N = 85		optimierte Standard- therapie N=97																																																																									
	n <sup>a</sup>	Wert	n <sup>a</sup>	Wert																																																																								
<b>Demografie und klinische Merkmale</b>																																																																												
Alter (Mittelwert, SD)	85	78,80 (8,96)	97	78,35 (7,60)																																																																								
Frauen (n, %)	85	36 (42,4%)	97	51 (52,6%)																																																																								
<b>NOAC-Exposition</b>																																																																												
Apixaban (n, %)	85	49 (57,6)	97	19 (19,6)																																																																								
Rivaroxaban (n, %)	85	36 (42,4)	97	78 (80,4)																																																																								
<b>NOAC-Indikation</b>																																																																												
Vorhofflimmern (n, %)	-	75 (88,2)	-	82 (84,5)																																																																								
Lungenembolie (n, %)	-	4 (4,7)	-	6 (6,2)																																																																								
tiefe Venenthrombose (n, %)	-	7 (8,2)	-	7 (7,2)																																																																								
andere NOAC Indikationen (n, %)	-	4 (4,7)	-	2 (2,1)																																																																								
<b>Komorbiditäten</b>																																																																												
Hypertonie (n, %)	-	75 (88,2)	-	87 (90,6)																																																																								

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
	Diabetes Mellitus (n, %)	-	35 (41,2)	-	32 (33,3)		
	Dyslipidämie (n, %)	-	41 (48,2)	-	32 (33,3)		
	vorheriger Myokardinfarkt (n, %)	-	9 (10,6)	-	12 (12,5)		
	Herzinsuffizienz (n, %)	-	11 (12,9)	-	19 (19,8)		
	abnormale Nierenfunktion (n, %)	-	13 (15,3)	-	18 (18,8)		
	vorheriger ischämischer Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) (n, %)	-	28 (32,9)	-	28 (29,5)		
	vorherige Verwendung von Statinen (n, %)	-	47 (55,3)	-	27 (28,4)		
	vorherige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern (n, %)	-	26 (30,6)	-	12 (12,5)		
	<b>Krankheitsmerkmale</b>						
	Glasgow-Koma-Skala (Mittelwert, SD)	80	13,49 (2,09)	79	12,99 (2,48)		
	<i>National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</i> (Mittelwert, SD)	38	8,11 (6,50)	93	10,17 (6,93)		
	ICH-Score (Mittelwert, SD)	85	1,15 (1,02)	95	1,44 (1,10)		
	CHADS2-Score (Mittelwert, SD)	85	2,81 (1,35)	95	2,73 (1,35)		

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)																									
	<table border="1"> <tr> <td>CHADSVASc-Score (Mittelwert, SD)</td> <td>85</td> <td>4,31 (1,50)</td> <td>95</td> <td>4,37 (1,58)</td> </tr> <tr> <td>HAS-BLED-Score (Mittelwert, SD)</td> <td>85</td> <td>2,69 (0,93)</td> <td>95</td> <td>2,54 (0,95)</td> </tr> <tr> <td>initiales ICH-Volumen (cm<sup>3</sup>) (Mittelwert, SD)</td> <td>85</td> <td>13,55 (13,95)</td> <td>90</td> <td>16,08 (16,96)</td> </tr> <tr> <td>intraventrikuläre Blutungen (n, %)</td> <td>-</td> <td>11 (12,9)</td> <td>-</td> <td>38 (40,0)</td> </tr> <tr> <td>infratentorielle Blutung (n, %)</td> <td>-</td> <td>17 (20,0)</td> <td>-</td> <td>11 (11,3)</td> </tr> </table> <p>Abkürzungen:            CHADS2: Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, früherer Schlaganfall oder TIA oder Thromboembolie [Doppelgewichtung] (engl. <i>Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke [double weight]</i>),            CHADSVASc: Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall, vaskuläre Erkrankungen, Alter 65 – 74 Jahre, weibliches Geschlecht (engl. <i>Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 – 74 years, Sex category (i.e. female sex)</i>), cm: Zentimeter,            HAS-BLED: Hypertonie, abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, labile INR-Einstellung, Alter &gt; 65 Jahre, Medikamente oder Alkohol (engl.: <i>Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding tendency, Labile INR, Elderly (age &gt; 65 years), Drugs or alcohol</i>), ICH: Intrazerebrale Blutung (engl.: <i>intracerebral hemorrhage</i>), N: Anzahl, NIHSS: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>, NOAC: Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien, SD: Standardabweichung (engl. <i>Standard Deviation</i>), TIA: transitorisch ischämische Attacke (engl.: <i>transitory ischemic attack</i>)</p> <p>Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).</p>	CHADSVASc-Score (Mittelwert, SD)	85	4,31 (1,50)	95	4,37 (1,58)	HAS-BLED-Score (Mittelwert, SD)	85	2,69 (0,93)	95	2,54 (0,95)	initiales ICH-Volumen (cm <sup>3</sup> ) (Mittelwert, SD)	85	13,55 (13,95)	90	16,08 (16,96)	intraventrikuläre Blutungen (n, %)	-	11 (12,9)	-	38 (40,0)	infratentorielle Blutung (n, %)	-	17 (20,0)	-	11 (11,3)	
CHADSVASc-Score (Mittelwert, SD)	85	4,31 (1,50)	95	4,37 (1,58)																							
HAS-BLED-Score (Mittelwert, SD)	85	2,69 (0,93)	95	2,54 (0,95)																							
initiales ICH-Volumen (cm <sup>3</sup> ) (Mittelwert, SD)	85	13,55 (13,95)	90	16,08 (16,96)																							
intraventrikuläre Blutungen (n, %)	-	11 (12,9)	-	38 (40,0)																							
infratentorielle Blutung (n, %)	-	17 (20,0)	-	11 (11,3)																							
	Die Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation (Tabelle 1) weisen																										



Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>darauf hin, dass Patienten, die mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden, etwas schwerere intrazerebrale Blutungen aufwiesen. Dies zeigt sich beispielsweise durch einen höheren <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) oder einen höheren Anteil an Patienten mit initialen intraventrikulären Blutungen. Weiterhin war der Blutdruck bei Patienten mit einer optimierten Standardtherapie durchschnittlich höher als der Blutdruck der Patienten unter Behandlung mit Andexanet alfa (22).</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><u>30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus</u></p> <p>Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die in die Analyse zur „30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ sowie die Variablen, die in das <i>Propensity-Score</i>-Modell eingegangen sind, sind in einem separaten Bericht (25) und im Studienbericht zum adjustierten historischen Vergleich dargestellt (22).</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs für den Endpunkt „30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“</p> <table border="1" data-bbox="271 1203 1247 1374"> <thead> <tr> <th></th> <th>Andexanet alfa</th> <th>optimierte Standardtherapie</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Patienten unter Risiko (n, %)</td> <td>85 (100,0)</td> <td>97 (100,0)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert	Anzahl der Patienten unter Risiko (n, %)	85 (100,0)	97 (100,0)	-	
	Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert							
Anzahl der Patienten unter Risiko (n, %)	85 (100,0)	97 (100,0)	-							

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)																						
	<table border="1" data-bbox="271 528 1247 890"> <tr> <td>Patientenzeit unter Risiko (Monate)</td> <td>46,1</td> <td>40,9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten mit Ereignis (n, %)</td> <td>14 (16,5)</td> <td>20 (20,6)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Inzidenzrate pro Monat</td> <td>0,304</td> <td>0,489</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nicht-adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-Konfidenzintervall [KI])</td> <td colspan="2">0,640 (0,322; 1,275)</td> <td>0,2045</td> </tr> <tr> <td>IPT-gewichtetes adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-KI)</td> <td colspan="2">0,493 (0,235; 1,035)</td> <td>0,0615</td> </tr> </table> <p data-bbox="271 895 1247 1062">           Abkürzungen:            KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), vs.: versus, %: Prozent            Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).         </p> <p data-bbox="271 1070 1247 1289">           Insgesamt 14 von 85 Patienten (16,5 %) verstarben innerhalb von 30 Tagen während des Krankenhausaufenthalts unter der Behandlung mit Andexanet alfa und 20 von 97 Patienten (20,6 %) verstarben unter Therapie mit einer optimierten Standardtherapie. Die Inzidenzrate pro Monat lag in der ANNEXA-4 Studie bei 0,304 im Vergleich zu 0,489 in der RETRACE-II-Studie (Tabelle 2).         </p> <p data-bbox="271 1297 1247 1378">           Das nicht-adjustierte Hazard Ratio der 30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus beträgt 0,640 [(95%-Konfidenzintervall (KI)) p-Wert]:         </p>	Patientenzeit unter Risiko (Monate)	46,1	40,9	-	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (16,5)	20 (20,6)	-	Inzidenzrate pro Monat	0,304	0,489	-	Nicht-adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-Konfidenzintervall [KI])	0,640 (0,322; 1,275)		0,2045	IPT-gewichtetes adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-KI)	0,493 (0,235; 1,035)		0,0615			
Patientenzeit unter Risiko (Monate)	46,1	40,9	-																					
Anzahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (16,5)	20 (20,6)	-																					
Inzidenzrate pro Monat	0,304	0,489	-																					
Nicht-adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-Konfidenzintervall [KI])	0,640 (0,322; 1,275)		0,2045																					
IPT-gewichtetes adjustiertes Hazard Ratio (Andexanet alfa vs. optimierte Standardtherapie) (95 %-KI)	0,493 (0,235; 1,035)		0,0615																					

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>[(0,322; 1,275) 0,2045] (Tabelle 2). Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) verdeutlicht, dass der Median in keiner Behandlungsgruppe erreicht wurde. Nach der <i>inverse-probability-of-treatment</i> (IPT)-Gewichtung beträgt das Hazard Ratio 0,493 [(95%-KI) p-Wert]: [(0,235; 1,035) 0,0615] (Tabelle 2). Im Vergleich zur optimierten Standardtherapie konnte bei Patienten, die Andexanet alfa erhalten hatten, das Risiko innerhalb von 30 Tagen zu versterben, um ca. 50 % (nach IPT-Gewichtung) reduziert werden. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen ist jedoch statistisch nicht signifikant.</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
-----------------	--	---

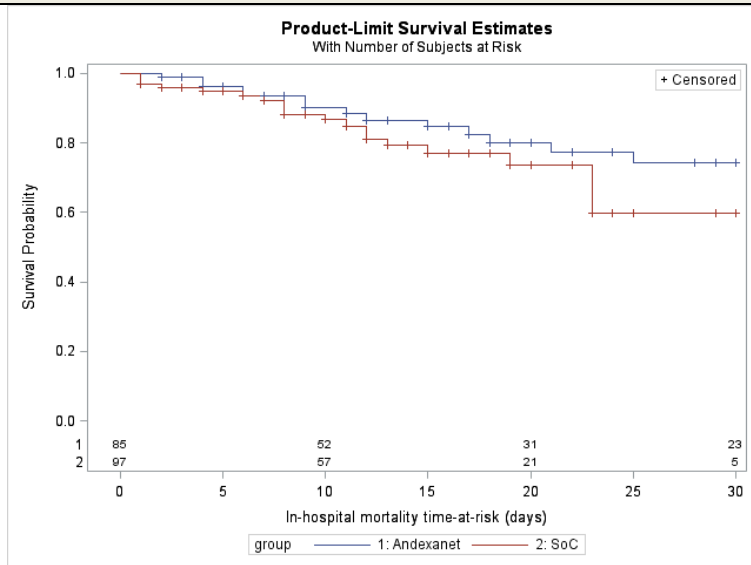


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (vollständige Propensity-Score-Modell-Analyse, Baseline NIHSS verfügbar), die im Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs dargestellt sind, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch in diesen Analysen zeigt sich der Trend einer verringerten 30-Tage Mortalitätswahrscheinlichkeit zu Gunsten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>von Andexanet alfa, jedoch ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Andexanet alfa und der optimierten Standardtherapie zu beobachten (22).</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion</u></p> <p>Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die in die Analyse zur „Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion“ sowie die Variablen, die in das <i>Propensity-Score</i>-Modell eingegangen sind, sind in einem separaten Bericht (25) und dem Studienbericht zum adjustierten historischen Vergleich dargestellt (22).</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs für den Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion (MMRM-Modell)“</p> <table border="1" data-bbox="271 1129 1245 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>Andexanet alfa</th> <th>optimierte Standardtherapie</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der analysierten Patienten (n, %)</td> <td>80 (100,0)</td> <td>67 (100,0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert der Baseline-Werte (ml)</td> <td>13,37</td> <td>15,3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert der Follow-up Werte (ml)</td> <td>14,59</td> <td>24,73</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert	Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	80 (100,0)	67 (100,0)	-	Mittelwert der Baseline-Werte (ml)	13,37	15,3	-	Mittelwert der Follow-up Werte (ml)	14,59	24,73	-	
	Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert															
Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	80 (100,0)	67 (100,0)	-															
Mittelwert der Baseline-Werte (ml)	13,37	15,3	-															
Mittelwert der Follow-up Werte (ml)	14,59	24,73	-															

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Mittlere Veränderung zu Baseline (ml)	1,22	9,43	-
	Differenz der mittleren Veränderung zwischen den Gruppen (95% KI) (ml)	-8,21 (-12,93; -3,5)		<b>0,0008</b>
	IPT-gewichtet & adjustiert: Mittelwert der Baseline-Werte (ml)	14,16	14,26	
	IPT-gewichtet & adjustiert: Mittelwert der <i>Follow-up</i> Werte (ml)	15,24	22,46	
	IPT-gewichtet & adjustiert: Mittlere Veränderung zu Baseline (ml)	1,08	8,2	
	Differenz der mittleren Veränderung zwischen den Gruppen (95% CI) (ml)	-7,12 (-11,41; -2,83)		<b>0,0013</b>
	Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, ml: Milliliter, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i> ), %: Prozent Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).			
	Eine Erhöhung des Volumens der intrazerebralen Blutungsläsion führt zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands und kann mit langfristigen neurologischen Einschränkungen, Stupor oder Tod einhergehen. Laut des Bewertungssystems von Sarode et al. (28) ist eine Erhöhung des Hämatomvolumens um > 35 % mit einer unzureichenden bzw. fehlenden Hämostase gleichzusetzen.			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>In der ungewichteten Analyse zum Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion (MMRM-Modell)“ ergibt sich eine mittlere Veränderung des Volumens zu Baseline von 1,22 ml bei einer Behandlung mit Andexanet alfa und von 9,43 ml bei einer Behandlung mit der optimierten Standardtherapie. Die Differenz dieser mittleren Veränderung zwischen den Gruppen beträgt -8,21 ml [(95%-KI) p-Wert]: [(-12,93; -3,5) 0,0008]. Dieser Vorteil bleibt auch nach der IPT-Gewichtung mit einer Volumenveränderung von -7,12 ml [(95%-KI) p-Wert]: [(-11,41; -2,83) 0,0013] erhalten (Tabelle 3). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Andexanet alfa bezüglich der Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs für den Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion (Responder-Analyse)“</p> <table border="1" data-bbox="271 1074 1249 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>Andexanet alfa</th> <th>optimierten Standardtherapie</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der analysierten Patienten (n, %)</td> <td>80 (100,0)</td> <td>67 (100,0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung &gt; 35 % (Non-Responder)</td> <td>11 (13,8)</td> <td>24 (35,8)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko (95 %-KI)</td> <td colspan="2">0,384 (0,203; 0,725)</td> <td><b>0,0018</b></td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio (95 %-KI)</td> <td colspan="2">0,286 (0,127; 0,641)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Andexanet alfa	optimierten Standardtherapie	p-Wert	Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	80 (100,0)	67 (100,0)	-	Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung > 35 % (Non-Responder)	11 (13,8)	24 (35,8)	-	Relatives Risiko (95 %-KI)	0,384 (0,203; 0,725)		<b>0,0018</b>	Odds Ratio (95 %-KI)	0,286 (0,127; 0,641)		-	
	Andexanet alfa	optimierten Standardtherapie	p-Wert																			
Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	80 (100,0)	67 (100,0)	-																			
Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung > 35 % (Non-Responder)	11 (13,8)	24 (35,8)	-																			
Relatives Risiko (95 %-KI)	0,384 (0,203; 0,725)		<b>0,0018</b>																			
Odds Ratio (95 %-KI)	0,286 (0,127; 0,641)		-																			

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)																					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="271 528 797 571">Risikodifferenz (95 %-KI)</td> <td data-bbox="797 528 1133 571">-0,221 (-0,358; -0,083)</td> <td data-bbox="1133 528 1249 571">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 571 1249 619"></td> <td data-bbox="271 619 1249 687">IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung &gt; 35 %</td> <td data-bbox="271 687 1249 735">10,0 (12,5)      21,3 (31,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 735 797 778">IPT-gewichtets Relatives Risiko (95 %-KI)</td> <td data-bbox="797 735 1133 778">0,395 (0,201; 0,777)</td> <td data-bbox="1133 735 1249 778"><b>0,0047</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 778 797 821">IPT-gewichtets Odds Risiko (95 %-KI)</td> <td data-bbox="797 778 1133 821">0,308 (0,133; 0,712)</td> <td data-bbox="1133 778 1249 821">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 821 797 865">IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)</td> <td data-bbox="797 821 1133 865">-0,192 (-0,325; -0,059)</td> <td data-bbox="1133 821 1249 865">-</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 865 1249 1002">           Abkürzungen:            KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), %: Prozent            Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).         </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 1002 1249 1383"> <p>Bei der Responder-Analyse wurden Patienten mit einer Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutung von mehr als 35 % als Non-Responder eingestuft. In der ANNEXA-4 Studie wurden nach dieser Definition 11 von 80 Patienten (13,8 %) und in der RETRACE-II-Studie 24 von 67 Patienten (35,8 %) als Non-Responder eingestuft. Patienten unter Behandlung mit Andexanet alfa hatten ein um 62 % verringertes Risiko für eine Volumenänderung der intrazerebralen Blutung um mehr als 35 % im Vergleich zu einer Behandlung mit der optimierten Standardtherapie. Insgesamt ergibt sich dadurch ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Andexanet alfa [Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert]: [0,384</p> </td> </tr> </table>	Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,221 (-0,358; -0,083)	-		IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung > 35 %	10,0 (12,5)      21,3 (31,8)	IPT-gewichtets Relatives Risiko (95 %-KI)	0,395 (0,201; 0,777)	<b>0,0047</b>	IPT-gewichtets Odds Risiko (95 %-KI)	0,308 (0,133; 0,712)	-	IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,192 (-0,325; -0,059)	-	Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i> ), %: Prozent Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).			<p>Bei der Responder-Analyse wurden Patienten mit einer Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutung von mehr als 35 % als Non-Responder eingestuft. In der ANNEXA-4 Studie wurden nach dieser Definition 11 von 80 Patienten (13,8 %) und in der RETRACE-II-Studie 24 von 67 Patienten (35,8 %) als Non-Responder eingestuft. Patienten unter Behandlung mit Andexanet alfa hatten ein um 62 % verringertes Risiko für eine Volumenänderung der intrazerebralen Blutung um mehr als 35 % im Vergleich zu einer Behandlung mit der optimierten Standardtherapie. Insgesamt ergibt sich dadurch ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Andexanet alfa [Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert]: [0,384</p>			
Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,221 (-0,358; -0,083)	-																					
	IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit einer Volumenänderung > 35 %	10,0 (12,5)      21,3 (31,8)																					
IPT-gewichtets Relatives Risiko (95 %-KI)	0,395 (0,201; 0,777)	<b>0,0047</b>																					
IPT-gewichtets Odds Risiko (95 %-KI)	0,308 (0,133; 0,712)	-																					
IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,192 (-0,325; -0,059)	-																					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i> ), %: Prozent Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).																							
<p>Bei der Responder-Analyse wurden Patienten mit einer Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutung von mehr als 35 % als Non-Responder eingestuft. In der ANNEXA-4 Studie wurden nach dieser Definition 11 von 80 Patienten (13,8 %) und in der RETRACE-II-Studie 24 von 67 Patienten (35,8 %) als Non-Responder eingestuft. Patienten unter Behandlung mit Andexanet alfa hatten ein um 62 % verringertes Risiko für eine Volumenänderung der intrazerebralen Blutung um mehr als 35 % im Vergleich zu einer Behandlung mit der optimierten Standardtherapie. Insgesamt ergibt sich dadurch ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Andexanet alfa [Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert]: [0,384</p>																							



Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>(0,203; 0,725) 0,0018]. Dieser statistisch signifikante Vorteil bleibt auch nach der IPT-Gewichtung mit einem 61 % verringerten Risiko für eine Volumenänderung der intrazerebralen Blutung um mehr als 35 % erhalten [Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert]: [0,395 (0,201; 0,777) 0,0047] (Tabelle 4).</p> <p>Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (vollständige <i>Propensity-Score</i>-Modell-Analyse, Baseline NIHSS verfügbar, alle <i>Follow-up</i> Bildgebungen der intrazerebralen Volumenänderung der Blutungsläsion berücksichtigt, zusätzliche Adjustierung für Zeit zwischen Erst- und <i>Follow-up</i>-Bildgebung), die im Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs dargestellt sind, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (22).</p> <p><u>Funktionelles Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS</u></p> <p>Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die in die Analyse zum Endpunkt „Funktionelles Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS“ sowie die Variablen, die in das <i>Propensity-Score</i>-Modell eingegangen sind, sind in einem separaten Bericht (25) und dem Studienbericht zum adjustierten historischen Vergleich dargestellt (22).</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Tabelle 5: Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs für den Endpunkt „Funktionelles Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS (Mittelwertsunterschiede)“</p> <table border="1" data-bbox="271 646 1247 1102"> <thead> <tr> <th></th> <th>Andexanet alfa</th> <th>optimierte Standardtherapie</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der analysierten Patienten (n, %)</td> <td>68 (100,0)</td> <td>95 (100,0)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mittelwerte (95 %-KI)</td> <td>3,824 (3,352; 4,295)</td> <td>4,305 (4,019;4,592)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Differenz der Mittelwerte (95 %-KI)</td> <td colspan="2">-0,482 (-1,000; 0,037)</td> <td>0,0844</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> </td> </tr> <tr> <td>IPT-gewichtete Mittelwerte (95 %-KI)</td> <td>3,746 (3,249; 4,234)</td> <td>4,215 (3,908;4,523)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Differenz der IPT-gewichteten Mittelwerte (95 %-KI)</td> <td colspan="2">-0,469 (-1,021; -0,083)</td> <td>0,1125</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), %: Prozent Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).</p> <p>Der Mittelwert der mRS lag bei einer Behandlung mit Andexanet alfa 30 Tage nach Behandlung bei 3,824 und bei einer Behandlung mit einer optimierten Standardtherapie zum Tag der Krankenhausentlassung bei</p>		Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert	Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	68 (100,0)	95 (100,0)	-	Mittelwerte (95 %-KI)	3,824 (3,352; 4,295)	4,305 (4,019;4,592)	-	Differenz der Mittelwerte (95 %-KI)	-0,482 (-1,000; 0,037)		0,0844					IPT-gewichtete Mittelwerte (95 %-KI)	3,746 (3,249; 4,234)	4,215 (3,908;4,523)	-	Differenz der IPT-gewichteten Mittelwerte (95 %-KI)	-0,469 (-1,021; -0,083)		0,1125	
	Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert																											
Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	68 (100,0)	95 (100,0)	-																											
Mittelwerte (95 %-KI)	3,824 (3,352; 4,295)	4,305 (4,019;4,592)	-																											
Differenz der Mittelwerte (95 %-KI)	-0,482 (-1,000; 0,037)		0,0844																											
IPT-gewichtete Mittelwerte (95 %-KI)	3,746 (3,249; 4,234)	4,215 (3,908;4,523)	-																											
Differenz der IPT-gewichteten Mittelwerte (95 %-KI)	-0,469 (-1,021; -0,083)		0,1125																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																									
	<p>4,305. Für die Differenz der Mittelwerte ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit -0,482 [(95 %-KI) p-Wert]: [(-1,000; 0,037) 0,0844]. Dies änderte sich auch nicht nach der IPT-Gewichtung mit -0,469 [(95 %-KI) p-Wert]: [(-1,021; -0,083) 0,1125] (Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs für den Endpunkt „Funktionelles Ergebnis, gemessen anhand der mRS (Responder-Analyse)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Andexanet alfa</th> <th style="text-align: center;">optimierte Standardtherapie</th> <th style="text-align: center;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der analysierten Patienten (n, %)</td> <td style="text-align: center;">68 (100,0)</td> <td style="text-align: center;">95 (100,0)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>Anzahl und Anteil der Patienten mit mRS <math>\geq 4</math></td> <td style="text-align: center;">44 (64,7)</td> <td style="text-align: center;">69 (72,6)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko (95 %-KI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,891 (0,719; 1,104)</td> <td style="text-align: center;">0,2807</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio (95 %-KI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,691 (0,353; 1,352)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>Risikodifferenz (95 %-KI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-0,079 (-0,224; 0,065)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit mRS <math>\geq 4</math></td> <td style="text-align: center;">43,7 (64,3)</td> <td style="text-align: center;">67,1 (70,6)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>IPT-gewichtetes Relatives Risiko (95 %-KI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,910 (0,728; 1,138)</td> <td style="text-align: center;">0,3992</td> </tr> <tr> <td>IPT-gewichtetes Odds Ratio (95 %-KI)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,749 (0,383; 1,465)</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table>		Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert	Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	68 (100,0)	95 (100,0)	-	Anzahl und Anteil der Patienten mit mRS $\geq 4$	44 (64,7)	69 (72,6)	-	Relatives Risiko (95 %-KI)	0,891 (0,719; 1,104)		0,2807	Odds Ratio (95 %-KI)	0,691 (0,353; 1,352)		-	Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,079 (-0,224; 0,065)		-					IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit mRS $\geq 4$	43,7 (64,3)	67,1 (70,6)	-	IPT-gewichtetes Relatives Risiko (95 %-KI)	0,910 (0,728; 1,138)		0,3992	IPT-gewichtetes Odds Ratio (95 %-KI)	0,749 (0,383; 1,465)		-	
	Andexanet alfa	optimierte Standardtherapie	p-Wert																																							
Anzahl der analysierten Patienten (n, %)	68 (100,0)	95 (100,0)	-																																							
Anzahl und Anteil der Patienten mit mRS $\geq 4$	44 (64,7)	69 (72,6)	-																																							
Relatives Risiko (95 %-KI)	0,891 (0,719; 1,104)		0,2807																																							
Odds Ratio (95 %-KI)	0,691 (0,353; 1,352)		-																																							
Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,079 (-0,224; 0,065)		-																																							
IPT-gewichtete Anzahl und Anteil an Patienten mit mRS $\geq 4$	43,7 (64,3)	67,1 (70,6)	-																																							
IPT-gewichtetes Relatives Risiko (95 %-KI)	0,910 (0,728; 1,138)		0,3992																																							
IPT-gewichtetes Odds Ratio (95 %-KI)	0,749 (0,383; 1,465)		-																																							

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="271 528 1247 746"> <tr> <td data-bbox="271 528 734 571">IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)</td> <td data-bbox="734 528 1137 571">-0,063 (-0,212; 0,085)</td> <td data-bbox="1137 528 1247 571">-</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 571 1247 746"> <p>Abkürzungen:            KI: Konfidenzintervall, mRS: modifizierte Rankin-Skala, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), %: Prozent            Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).</p> </td> </tr> </table> <p>In der Responder-Analyse der mRS wurden Patienten mit einem mRS-Wert von <math>\geq 4</math> Punkten als Non-Responder definiert. 44 von 68 Patienten (64,7 %) unter Behandlung mit Andexanet alfa und 69 von 95 Patienten (72,6 %) unter Behandlung mit der optimierten Standardtherapie hatten während des <i>Follow-ups</i> eine mRS von <math>\geq 4</math> Punkten. Die IPT-Gewichtung bestätigte dieses Ergebnis. Somit ist bei der Responder-Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich der mRS bei einer Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie festzustellen (Tabelle 6).</p> <p>Zwei durchgeführte Sensitivitätsanalysen (vollständige <i>Propensity-Score</i>-Modell-Analyse, Baseline NIHSS verfügbar) ergaben einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mittelwertsunterschiede. In der vollständigen <i>Propensity-Score</i>-Modell-Analyse ergab sich eine Differenz der Mittelwerte von -0,660 [(95 %-KI) p-Wert]: [(-1,280; -0,039) 0,0494] und in der Sensitivitätsanalyse „Baseline NIHSS verfügbar“ von -0,846 [(95 %-KI) p-Wert]: [(-1,506; -0,185) 0,0401]. Bei den beiden Sensitivitätsanalysen lag jedoch</p>	IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,063 (-0,212; 0,085)	-	<p>Abkürzungen:            KI: Konfidenzintervall, mRS: modifizierte Rankin-Skala, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), %: Prozent            Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).</p>			
IPT-gewichtete Risikodifferenz (95 %-KI)	-0,063 (-0,212; 0,085)	-						
<p>Abkürzungen:            KI: Konfidenzintervall, mRS: modifizierte Rankin-Skala, N: Anzahl, IPT: Inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlung (engl: <i>Inverse-Propability-of-treatment</i>), %: Prozent            Quelle: Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme (25), Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4 und RETRACE-II-Studie (22).</p>								

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Responder-Analysen vor. Bei den anderen Sensitivitätsanalysen war kein Unterschied erkennbar. Nähere Informationen zu den Sensitivitätsanalysen sind im Studienbericht des adjustierten historischen Vergleichs zu finden (22).</p> <p><b>Abschließende Bewertung</b></p> <p>Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Andexanet alfa im Anwendungsgebiet beruht auf der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4, sowie unterstützend auf dem dargestellten adjustierten historischen Vergleich. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Andexanet alfa auf Basis des adjustierten historischen Vergleichs erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität. Vergleichende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit lagen in der RETRACE-II-Studie nicht vor, weshalb ein Vergleich mit den Daten der ANNEXA-4 Studie nicht möglich war.</p> <p><b><u>Fazit zum Endpunkt „30-Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“</u></b></p> <p>Der adjustierte historische Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten einer Beobachtungsstudie, die den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt, zeigt einen positiven numerischen Effekt der Therapie mit Andexanet alfa für den Endpunkt „30-Tage Mortalität vor Entlassung aus</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>dem Krankenhaus“. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen im Krankenhaus zu versterben, ist bei Patienten, die mit Andexanet alfa behandelt werden, um 50 % reduziert, auch wenn dieser Effekt nicht statistisch signifikant ist. Dieses Ergebnis eines Vergleichs mit der bestmöglichen verfügbaren Evidenz unterstützt die Ableitung eines <b>nicht quantifizierbaren</b> Zusatznutzens für Patienten mit intrazerebralen Blutungen, der im Dossier zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa auf Basis der einarmigen ANNEXA-4 Studie auch für die Gesamtpopulation abgeleitet wurde.</p> <p>Es ist anzumerken, dass die Gesamtmortalität im Anwendungsgebiet keinen spezifischen Endpunkt darstellt, da die Ergebnisse der Mortalität stark vom Ort und der Schwere der aufgetretenen Blutungen, der zahlreichen Vorerkrankungen der Patienten sowie der Wiederaufnahme der Antikoagulantien beeinflusst werden. Weiterhin ergeben sich Unterschiede in der Operationalisierung des Endpunkts in den für den adjustierten historischen Vergleich herangezogenen Studien. Für den Endpunkt „30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ ist ein Zusatznutzen sowohl auf Basis des adjustierten historischen Vergleichs als auch der einarmigen ANNEXA-4 für die Nutzendimension <b>Mortalität</b> zwar ersichtlich, jedoch <b>nicht quantifizierbar</b>.</p> <p><b><u>Fazit zum Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu Follow-up) der intrazerebralen Blutungsläsion“</u></b></p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Zusammenfassend lässt sich für den Endpunkt „Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion“ im Vergleich zur optimierten Standardtherapie aufgrund des signifikanten Unterschieds, der durch zahlreiche Sensitivitätsanalysen bestätigt wurde, zu Gunsten von Andexanet alfa ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> für Patienten mit einer intrazerebralen Blutung ableiten. Für Patienten mit anderen lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen ist auf Basis der ANNEXA-4 Studie ein <b>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> abzuleiten.</p> <p>Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen spezifischen und geeigneten Endpunkt, um die Wirkung einer Therapie zur Aufhebung von lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen zu untersuchen. Die Volumenänderung der intrazerebralen Blutungsläsion wurde valide anhand von Magnetresonanztomographie/Computertomographie-Aufnahmen bewertet und eine Verzerrung des Endpunkts liegt nicht vor.</p> <p><b><u>Fazit zum Endpunkt „Funktionelles Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS“</u></b></p> <p>In der Hauptanalyse konnte kein signifikanter Unterschied der mRS-Werte zu <i>Follow-up</i> nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren heterogen, auch wenn einige Analysen einen signifikanten Vorteil von Andexanet alfa belegen konnten. Da klinisch bedeutsam jedoch vor allem die Änderung der mRS ist, ist die Aussagekraft dieser Analyse gering.</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Zur Ableitung des Zusatznutzens lässt sich daher der Vergleich zwischen Patienten, die mit Andexanet alfa behandelt wurden und Patienten, die mit der optimierten Standardtherapie behandelt wurden, nicht heranziehen. Die Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten in ANNEXA-4 keine klinisch relevante Verschlechterung des neurologischen Zustandes innerhalb von 30 Tagen nach der Blutung im Vergleich zur Baseline zeigt, lässt auf einen Vorteil von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließen. In Anbetracht der lebensbedrohlichen Situation, in der sich die Patienten mit intrakraniellen Blutungen befinden, und der schlechten Prognose dieser Patienten ist für Andexanet alfa für den Endpunkt <b>„Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten“</b> allein auf Basis der einarmigen ANNEXA-4 Studie von einem <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> auszugehen.</p> <p><b><u>Abschließende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens</u></b></p> <p>Schwere intrakranielle Blutungen unter der Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban stellen eine lebensbedrohliche Komplikation dar, die zum Tod der Patienten (13, 14) sowie zu kognitiven und körperlichen Einschränkungen (12) der Patienten führen kann. Die Mortalitätsraten in den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban lagen bei intrakraniellen Blutungen bei 45,3 % und 48,0 % (13, 14).</p> <p>Im Anwendungsgebiet sind neben Andexanet alfa keine Medikamente für</p>	



Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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 Behandlung von lebensbedrohlichen und nicht kontrollierbaren Blutungen zugelassen und es existiert kein etablierter Behandlungsstandard. Die Wirksamkeit der trotz fehlender Zulassung zum Einsatz kommenden Medikamente ist derzeit nicht ausreichend belegt. Andexanet alfa ist das erste zugelassene und damit einzige spezifische und schnell wirksame Arzneimittel zur Wiederherstellung der Antikoagulation bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban. Andexanet alfa wurde bereits vor der Zulassung in zahlreichen Leitlinien empfohlen, was den hohen therapeutischen Bedarf von Andexanet alfa aufzeigt (3-9). Das CHMP stellte sogar fest, dass die schnellstmögliche Verfügbarkeit von Andexanet alfa für die adressierte Patientenpopulation von signifikanter Bedeutung sei („[...] <i>immediate availability of an antidote for FXa-inhibitors was considered to be of significant impact for the target population and outweighed the risks related to the fact that additional data are still required...</i>“) (16).</p> <p>Die Ergebnisse des hier vorgelegten adjustierten historischen Vergleichs zeigen deutlich, dass Patienten mit intrazerebralen Blutungen, die mit Andexanet alfa behandelt wurden, eine statistisch signifikant geringere Volumenvergrößerung der intrazerebralen Blutungsläsion vorweisen als Patienten unter Behandlung mit einer optimierten Standardtherapie. Weiterhin ist auch der Anteil an Patienten mit einer effektiven Hämostase (Volumenänderung der intrazerebralen Blutung um &lt; 35 %) unter Behandlung mit Andexanet alfa signifikant erhöht im Vergleich zu der</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>optimierten Standardtherapie. Das Erreichen einer effektiven Hämostase, das durch eine Reduktion der Anti-FXa-Aktivität erreicht werden kann, geht einher mit dem Erhalt der neurologischen und körperlichen Funktionsfähigkeit, gemessen mittels mRS, und einer um ca. 50 % reduzierten Mortalitätsrate (30-Tage-Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus) unter der Behandlung mit Andexanet alfa im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie.</p> <p>Für die Nutzendimension Sicherheit konnte im Rahmen des adjustierten historischen Vergleichs keine vergleichende Analyse mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden, da keine ausreichenden Daten in der RETRACE-II-Studie vorliegen. In der Zulassungsstudie von Andexanet alfa konnte jedoch belegt werden, dass Andexanet alfa bei den behandelten Patienten zu keinem höheren Schaden führt. Die beobachteten Infusionsreaktionen waren in der ANNEXA-4 Studie überwiegend mild. Nur bei einem Patienten kam es zu einer erneuten Blutung nach der Therapie mit Andexanet alfa. Die in der ANNEXA-4 Studie beobachteten thromboembolischen Ereignisse sind auf die Grunderkrankung bei aufgehobener Antikoagulation zurückzuführen, was sich daran zeigt, dass in der ANNEXA-4 Studie bei denjenigen Patienten, bei denen die orale Antikoagulation wieder aufgenommen wurde, die Rate an thromboembolischen Ereignissen auf null fiel.</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Das signifikant reduzierte Hämatomvolumen durch Andexanet alfa bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren intrazerebralen Blutungen, ausgelöst durch eine Therapie mit Rivaroxaban oder Apixaban, stellt einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> dar. Die Vorteile für Andexanet alfa im Vergleich zur optimierten Standardtherapie in Hinblick auf die Nutzendimension Mortalität und auf den neurologischen Zustand der Patienten (gemessen anhand der mRS) lassen sich aus endpunkt-spezifischen methodischen Gründen auch auf Basis der bestmöglichen vergleichenden Evidenz, die hier herangezogen wurde, nicht quantifizieren. Eine vergleichende Analyse zu Endpunkten der Nutzendimensionen gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit war aufgrund fehlender Angaben in der RETRACE-II-Studie nicht durchführbar. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse über die analysierten Endpunkte hinweg jedoch einen Vorteil für Andexanet alfa.</p> <p>Die Daten des adjustierten historischen Vergleichs weisen auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> bezüglich des Endpunkts „Volumenänderung (Baseline zu <i>Follow-up</i>) der intrazerebralen Blutungsläsion“ hin. Für den Endpunkt „30-Tage Mortalität vor Entlassung aus dem Krankenhaus“ sowie für den Endpunkt „Funktionelles Ergebnis von Patienten mit intrazerebralen Blutungen, gemessen anhand der mRS“ ist ein <b>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> abzuleiten. Zusammen mit den Ergebnissen der ANNEXA-4 Studie lässt sich somit für Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Portola Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	intrazerebralen Blutungen ein <b>beträchtlicher Zusatznutzen</b> ableiten.  Für Patienten mit anderen lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen beruht der Zusatznutzen auf der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 und es wird ein <b>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</b> abgeleitet.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Andexanet alfa (akute schwere Blutungen), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
2. Portola Netherlands B.V. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2019]. 2019.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93. Epub 2018/03/22.
4. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201. Epub 2018/08/26.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;Cir0000000000000665. Epub 2019/01/29.
6. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Purrucker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2019;0(0):2396987319849763.
7. Sembill JA, Kuramatsu JB, Hohnloser SH, Huttner HB. Management von intrazerebralen Blutungen unter oraler Antikoagulation. *Herz*. 2019;44(4):315-23. Epub 2019/04/04.
8. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical care (London, England)*. 2019;23(1):98. Epub 2019/03/29.
9. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. National Comprehensive Cancer Network (CCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2019. 2019.
10. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2141-7. Epub 2014/03/25.
11. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1873-80. Epub 2014/03/25.
12. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA neurology*. 2016;73(2):169-77.

13. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2015;36(20):1264-72.
14. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45(5):1304-12. Epub 2014/04/20.
15. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2413-24. Epub 11/13.
16. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report, Ondexxya. 2019.
17. Portola Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Andexanet alfa, Modul 4A. 2019.
18. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Häusler KG, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Annals of neurology*. 2018;83(1):186-96. Epub 2018/01/10.
19. ClinicalTrials.gov. NCT03093233 - Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-associated ICH -Part Two (RETRACE-II). 2019 [Zuletzt aktualisiert 28.03.2017; abgerufen am 17.12.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093233?cond=NCT03093233&rank=1>.
20. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03093233 - Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-associated ICH -Part Two (RETRACE-II). 2019 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2017; abgerufen am 17.12.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093233>.
21. Xcenda GmbH. Andexanet alfa versus standard-of-care in patients with intracerebral hemorrhage due to oral anticoagulants: A propensity-score adjusted historical comparison of patients from ANNEXA-4 and RETRACE-II - Statistical Analysis Plan. 2019.
22. Xcenda GmbH. Andexanet alfa versus standard-of-care in patients with intracerebral hemorrhage due to oral anticoagulants; A propensity-score adjusted historical comparison of patients from ANNEXA-4 and RETRACE-II - Study report. 2019.
23. Portola Pharmaceuticals Inc. A Phase 4 Randomized Clinical Trial of Andexanet Alfa [Andexanet Alfa for Injection] in Acute Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving an Oral Factor Xa Inhibitor. 2018.
24. ClinicalTrials.gov. NCT03661528 - Trial of Andexanet in ICH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor. 2019 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2019; abgerufen am 17.12.2019]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528>.
25. Portola Deutschland GmbH. Nachgereichte Unterlagen zur Stellungnahme: Propensity-Score adjustierter historischer Vergleich für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Andexanet alfa (Ondexxya®). 2019.

26. ClinicalTrials.gov. NCT01829581 - geRman-widE mulTicenter Analysis of oRal Anticoagulation-associated intraCerebral hEmorrhage (RETRACE-I). 2019 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2014; abgerufen am 17.12.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01829581?cond=NCT01829581&draw=2&rank=1>.
27. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Jama*. 2015;313(8):824-36. Epub 2015/02/25.
28. Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43. Epub 2013/08/13.

## 5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (akute schwere Blutungen), Nr. 849, A19-76, Version 1.0, Stand: 28.11.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Andexanet alfa (Ondexxya®) ist nur zur Anwendung im Krankenhaus zugelassen für Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Hemmer (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist (1).</p> <p>Andexanet alfa ist ein rekombinant hergestellter inaktiver Faktor Xa, der kompetitiv an Faktor-Xa-Hemmer bindet und deren Wirkung dadurch aufheben soll.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 49</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Das Ziel des IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.</p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Andexanet alfa</p> <table border="1" data-bbox="300 922 1173 1286"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 922 421 1027">Fragestellung</th> <th data-bbox="421 922 853 1027">Indikation</th> <th data-bbox="853 922 1173 1027">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1027 421 1286">1</td> <td data-bbox="421 1027 853 1286">Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</td> <td data-bbox="853 1027 1173 1286">eine optimierte Standardtherapie<sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Die Standardtherapie kann z. B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist	eine optimierte Standardtherapie <sup>b</sup> der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Als ZVT wurde eine Behandlung mit Blutprodukten, Volumenersatzmitteln oder Prothrombinkonzentraten (PPSB) definiert.</p> <p>Zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen unter den Xabanen Apixaban oder Rivaroxaban sind keine Arzneimittel zugelassen. PPSB sind beispielsweise lediglich für Blutungen unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zugelassen, aber nicht für Blutungen unter Xabanen (2).</p> <p>Die Festlegung der ZVT entspricht zwar dem Stand der gängigen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen zum Vorgehen bei Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban. Dabei ist aus Sicht der AkdÄ allerdings problematisch, dass die ZVT eine Kombination aus einer Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen und einer Basaltherapie eines akuten Blutverlusts darstellt. Hinzu kommt, dass die Anwendung des aktivierten Prothrombinkomplexkonzentrats FEIBA und des rekombinanten Faktor VIIa (rFVIIa) nicht erwähnt werden.</p> <p>Bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen sind bei jedem Patienten eine intensivmedizinische Therapie, ein Volumenersatz und ein Ausgleich des Blutverlustes erforderlich. Ein Therapieziel bei schweren Blutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren ist die schnellstmögliche Unterbrechung ihrer antikoagulatorischen Wirkung. Insofern sollte aus Sicht der AkdÄ die ZVT auf eine Therapie mit gerinnungsaktiven Präparaten beschränkt werden: vorzugsweise PPSB, FEIBA und rFVIIa; Tranexamsäure, Desmopressin (DDAVP) und Plasma sollten ebenfalls berücksichtigt</p>	<p>Insgesamt ist die Evidenzlage zur Behandlung von Blutungskomplikationen bei medikamentöser Prophylaxe thrombotischer Ereignisse sehr limitiert. Bei schweren Blutungen unter Behandlung mit Rivaroxaban oder Apixaban wird in der Literatur die Gabe von Prothrombinkonzentraten als eine Option genannt, bei lebensbedrohlicher Blutung kann die Gabe von rekombinatem Faktor VIIa erwogen werden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Neben einer möglichen Gabe von Prothrombinkonzentraten kommen für den Versuch einer Blutstillung bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als weitere Therapiemöglichkeiten z.B. eine Flüssigkeitssubstitution oder die Gabe von Plasmaexpander oder Blutprodukten infrage. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z.B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese kann z.B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schweren Blutung unter Behandlung mit Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder Enoxaparin eingeschlossen wurden. Die Studie ANNEXA-4 wurde multizentrisch in 63 Zentren in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die Antikoagulanzen mussten zuletzt in den 18 Stunden zuvor angewendet worden sein. Schwere Blutung war definiert als potenziell lebensbedrohlich mit Zeichen der hämodynamischen Instabilität, Abfall des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl oder kritische Lokalisation der Blutung, z. B. intrakraniell oder retroperitoneal. Die Einschlusskriterien der Studie wurden im Verlauf mehrfach modifiziert, so durften beispielsweise von Juli 2016 bis August 2017 nur Patienten mit intrakraniellen Blutungen eingeschlossen werden, um deren Anteil an der Studienpopulation zu erhöhen. Zu den Ausschlusskriterien, die im Verlauf der Studie ebenfalls geändert wurden, gehörten u. a. geplante Operationen, sehr schwere Hirnblutungen, Lebenserwartung <math>\leq</math> 1 Monat, Glasgow Coma Score <math>&lt;</math> 7 und thrombotische Ereignisse in den letzten zwei Wochen. Es ist unklar, ob nur Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen ausgeschlossen wurden oder auch Patienten mit einer Notfallindikation für einen chirurgischen Eingriff. Die Patienten wurden von April 2015 bis Mai 2018 rekrutiert und über mindestens 30 Tage nachbeobachtet (3).</p> <p>Alle Patienten erhielten Andexanet alfa als Bolus (400 mg oder 800 mg), gefolgt von einer Infusion über zwei Stunden (4 mg/min oder 8 mg/min). Die Kriterien für den Einsatz der hohen oder niedrigen Dosierung von Andexanet alfa wurden nach einer Zwischenanalyse von 213 Patienten geändert: Zunächst wurde bei allen Patienten, bei denen die letzte Einnahme mehr als sieben Stunden zurücklag, die niedrige Dosierung eingesetzt, in allen anderen Situationen die hohe.</p>	<p>Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. Die Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein. Die Blutungen, welche die Aufhebung der Antikoagulation erforderlich machten, waren bei 64,5 % der eingeschlossenen Patienten (schwere) intrakranielle Blutungen und bei 25,6 % der Patienten gastrointestinale Blutungen.</p> <p>Die Behandlung mit Andexanet alfa zur Blutstillung erfolgte zulassungskonform mit einer initialen intravenösen Bolusgabe und anschließender intravenöser Dauerinfusion in zwei verschiedenen Dosierschemata jeweils abhängig von der letzten Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 30 Tage.</p> <p>Als primäre Endpunkte der Studie wurden die prozentuale Änderung der Anti-FXa-Aktivität und das Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa erhoben. Sekundäre Endpunkte der Studie waren Auswirkungen intrakranieller Blutungen auf den neurologischen Zustand der Patienten, die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, das Auftreten von erneuten Blutungen sowie Endpunkte zur Mortalität und unerwünschten Ereignissen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 188</p>	<p>Nach der Zwischenanalyse erhielten Patienten mit letzter Einnahme des Antikoagulans vor acht oder mehr Stunden sowie bei der Anwendung in niedriger Dosierung (Rivaroxaban ≤ 10 mg/d, Apixaban ≤ 5 mg) die niedrige Dosierung von Andexanet alfa, ansonsten die hohe. Die Infusion von Andexanet erfolgte im Mittel 12,1 bzw. 12,3 Stunden nach letzter Einnahme von Apixaban bzw. Rivaroxaban und 4,5 bzw. 4,7 Stunden nach stationärer Aufnahme (3).</p> <p>Als primärer Endpunkt war zunächst die Wirksamkeit in der Blutstillung vorgesehen, die 24 Stunden nach Einsatz des Andexanet-alfa-Bolus bewertet werden sollte. Im Verlauf der Studie wurde der primäre Endpunkt geändert und die prozentuale Änderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gegenüber dem Ausgangswert von einem sekundären zu einem ko-primären Endpunkt aufgewertet. Außerdem wurde der Zeitpunkt, an dem das Ausmaß der Blutstillung bewertet wurde, auf zwölf Stunden nach Andexanet-alfa-Bolus verändert. Für diese Änderungen wurde keine Begründung gegeben. Die beiden Endpunkte wurden sequentiell evaluiert, d. h. die Stillung der Blutung wurde nur dann bewertet, wenn zuvor eine Änderung der Faktor-Xa-Aktivität nachgewiesen worden war. Die Hämostase wurde durch mindestens zwei Mitglieder einer unabhängigen Kommission in die Kategorien sehr gut, gut oder schlecht/keine klassifiziert; die Kriterien dafür waren je nach Blutungslokalisierung unterschiedlich. Exzellente Blutstillung war beispielsweise definiert durch klinisch keine Zeichen einer Zunahme der Blutung, bei intrazerebraler Blutung Volumenzunahme in der Bildgebung ≤ 20 % (3;4).</p> <p>Primäre Endpunkte zur Sicherheit waren Tod, thrombotische Ereignisse sowie die Bildung von Antikörpern gegen Andexanet alfa,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Faktor X oder Faktor Xa.</p> <p>In die Analysen zur Effektivität (Anti-Faktor-Xa-Aktivität und Blutungskontrolle) wurden nur Patienten einbezogen, die retrospektiv eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von <math>\geq 75</math> ng/ml aufwiesen. Allein dadurch wurden 83 Patienten ausgeschlossen; bei weiteren 11 lag laut Komitee keine schwere Blutung vor, bei weiteren 4 beides nicht. In der Summe wurden von 128 Patienten mit Blutungen unter Rivaroxaban nur 100 bez. Effektivität ausgewertet, von 194 Patienten mit Blutungen unter Apixaban nur 134.</p> <p>In die Analysen zur Sicherheit (thrombotische Ereignisse, Tod etc.) gingen alle Patienten ein. Dadurch wurde der Nenner für die Sicherheitsendpunkte systematisch vergrößert.</p> <p>Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und 53 % waren Männer. Die Patienten wurden größtenteils wegen Vorhofflimmerns (80 %) oder venöser Thromboembolien (17 %) antikoaguliert. Eine Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <math>&lt; 30</math> ml/min lag bei 9 % der Patienten vor und bei 39 % eine CrCl von 30–60 ml/min. Die Blutungen waren bei 64 % der Patienten intrakraniell, bei 26 % gastrointestinal und bei 10 % woanders lokalisiert. Bei 55 % der Patienten war die Blutung unter Apixaban aufgetreten (im Mittel 7,7 mg/Tag), bei 36 % unter Rivaroxaban (im Mittel 19,3 mg/Tag). Die wenigen Daten zu Andexanet alfa bei Blutungen unter Edoxaban und Enoxaparin reichten für eine Zulassung nicht aus.</p> <p>Aus der Studie ANNEXA-4 sind aufgrund der Zulassung von Andexanet alfa nur Patienten mit Blutungen unter Apixaban (194 = 55 %) und Rivaroxaban (128 = 36 %) für die Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevant.</p> <p>Der pU stellt Analysen für diese beiden Subgruppen (oder für beide gemeinsam) bez. der relevanten Endpunkte (z. B. Blutstillung, Tod, thrombotische Ereignisse) im Dossier Modul 4A nur vereinzelt dar. Das IQWiG stellt die Ergebnisse der ANNEXA-4-Studie gar nicht dar.</p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG eignen sich die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur ZVT. Als Gründe führt das IQWiG an, dass sich die Studien hinsichtlich der Methodik, der Patientenpopulationen und der Operationalisierung der Endpunkte unterscheiden. Darüber hinaus ergeben sich laut IQWiG auf Basis der verfügbaren Daten im Vergleich der verschiedenen Studien für keinen Endpunkt Unterschiede, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden könnten.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Der pU konnte keine geeigneten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzens identifizieren. Dies spiegelt die derzeitige Studienlage korrekt wider. Er bezieht sich für die Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich auf die Studie ANNEXA-4. Die Studie wurde unverblindet und ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Dieses Studiendesign ist ungeeignet, um einen Zusatznutzen festzustellen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es nicht adäquat, die Raten der Blutstillung nur für diejenigen Patienten auszuwerten, bei denen die Blutungen bei Einnahme der Arzneimittel innerhalb der letzten 18 Stunden</p>	<p>Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auftraten. Bei der bekannt variablen Kinetik der Wirkstoffe können auch mehr als 18 Stunden nach der letzten Einnahme noch hohe Wirkstoffspiegel vorliegen. Zudem wird nichts über den Beginn der Blutungen vor Aufnahme oder Therapiebeginn berichtet – was möglicherweise auch nicht immer genau eruiert werden kann.</p> <p>Die Veränderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität ist ein Surrogatparameter. Ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und Blutstillung nach zwölf Stunden konnte nicht festgestellt werden (4), obwohl die Studie dafür gepowert war (5). Der ko-primäre Endpunkt ist deshalb aus Sicht der AkdÄ für die Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa nicht geeignet.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 189–279</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 191–204</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 205–279</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>nach 30 Tagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 37 von 194 = 19,1 %</li> <li>• Rivaroxaban: 15 von 218 = 11,7 %</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Exzellente oder gute Blutstillung 12 Stunden nach Infusion von Andexanet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 109 von 131 = 83 %</li> <li>• Rivaroxaban: 79 von 99 = 80 %</li> </ul> <p><u>Nach Blutungsquellen exzellente oder gute Blutstillung (ANNEXA-4-Studie gesamt):</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinal: 51 von 60 = 85 %</li> <li>• intrakraniell: 135 von 168 = 80 %</li> </ul> <p><b>Interessante, aber letztlich <u>nicht</u> relevante Endpunkte:</b></p> <p><u>Anti-Xa-Aktivitäten am Ende der Infusion (2 Stunden) vs. Baseline im „Effektivitätskollektiv“:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: von 149,7 ng/ml auf 11,5 ng/ml = 92 %</li> <li>• Rivaroxaban: von 211,8 ng/ml auf 16,5 ng/ml = 92 %</li> </ul> <p><u>Anti-Xa-Aktivitäten 12 Stunden nach Ende der Infusion vs. Baseline im „Effektivitätskollektiv“:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apixaban: 62 % vom Ausgangswert</li> <li>• Rivaroxaban: 38 % vom Ausgangswert</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Der pU legt keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Bei fehlendem Kontrollkollektiv ist eine Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Andexanet alfa hinsichtlich Mortalität und Morbidität nicht möglich; Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ANNEXA-4 weisen darauf hin, dass</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Gabe von Andexanet alfa eine effektive Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung der Xabane Apixaban und Rivaroxaban erreicht wird, die allerdings nicht mit der klinischen Blutstillung korreliert.</p> <p>Die AkdÄ kritisiert, dass für alle statistischen Auswertungen in der ANNEXA-4-Studie – mit Ausnahme der Auswertungen zur Sicherheit von Andexanet alfa – nur Patienten eingeschlossen wurden, deren initiale Anti-Faktor-Xa-Aktivität &gt; 75 ng/ml unter Apixaban und Rivaroxaban lag (4). Dies betraf 72 % der Patienten. Die anderen Patienten hatten eine geringere Aussicht, von Andexanet alfa zu profitieren. Die schlechte Verfügbarkeit von Tests zur Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität in vielen Kliniken führt im klinischen Alltag wahrscheinlich dazu, dass auch Patienten mit niedriger Anti-Faktor-Xa-Aktivität behandelt werden – mit einer vermutlich ungünstigeren Nutzen/Schadens-Bilanz des Antidots als in der ANNEXA-4-Studie.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S. 280– 303</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Angaben aus der Studie ANNEXA-4 gesamt (ohne Subgruppen für Apixaban, Rivaroxaban oder beide zusammen) im Gesamt- oder Safety-Kollektiv für beide Dosierungen (jeweils Tag 30 oder bis Entlassung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE): 71,0 %</li> <li>• schwerwiegende UE (SUE): 40,9 %</li> <li>• spezifische UE: thrombotische Ereignisse 34 von 352 = 9,7 %</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE: 0,6 %</li> <li>• Todesfälle: 54 von 352 = 15,3 %</li> </ul> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Bei fehlendem Kontrollkollektiv ist eine vergleichende Bewertung des Schadens aus Sicht der AkdÄ nicht möglich.							
	<p><b><u>Klinische Aspekte</u></b></p> <p>Es fehlen Angaben, wie das Volumen der in den bildgebenden Verfahren dargestellten intrazerebralen Blutungen, berechnet wurde. Es ist unklar, ob dafür eine Formel oder eine Software verwendet wurde und wie objektiv die Methode war.</p> <p>Darüber hinaus fehlen Angaben zur eventuell zusätzlichen Verwendung von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, PPSB und Fresh Frozen Plasma (FFP), die alle das Behandlungsergebnis beeinflussen können. Diese Angaben sind für eine Interpretation der Ergebnisse unerlässlich.</p>							
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 600–602</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Tabelle 6: Andexanet alfa – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="300 1150 1191 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1150 719 1225">Indikation/Fragestellung</th> <th data-bbox="719 1150 983 1225">pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="983 1150 1191 1225">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1225 719 1380">Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher</td> <td data-bbox="719 1225 983 1380">Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</td> <td data-bbox="983 1225 1191 1380">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation/Fragestellung	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG	Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt	
Indikation/Fragestellung	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG						
Erwachsene, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden und bei denen aufgrund lebensbedrohlicher	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="300 395 721 491">oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist</td> <td data-bbox="721 395 985 491"></td> <td data-bbox="985 395 1191 491"></td> </tr> </table>	oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist			
oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist					
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Andexanet alfa in der Indikation akute schwere Blutungen bei Erwachsenen, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, ein Zusatznutzen nicht belegt, da der pU dafür keine geeigneten Daten vorgelegt hat.</p> <p>Mit Andexanet alfa ist eine schnelle und gezielte Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban möglich. Dies zeigen die vorgelegten Daten zum Verlauf der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. In der Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung ist Andexanet alfa vermutlich anderen Antagonisationsstrategien überlegen, wie z. B. PPSB-Applikation. Dies scheint zunächst die Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens durch den pU zu rechtfertigen. Die klinischen Verläufe der eingeschlossenen Patienten lassen jedoch vermuten, dass die Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung nicht zu einer Verbesserung des Outcomes führt. Dies bestätigen vorherige Untersuchungen zum Einfluss der VKA-Antagonisation durch PPSB auf das klinische Outcome (6;7). Eine Bewertung über einen möglichen Zusatznutzen ist aus Sicht der AkdÄ deswegen erst bei Vorliegen einer klinischen Studie möglich, die Andexanet alfa mit anderen Antagonisationsstrategien vergleicht. Insofern ist der vom IQWiG vorgenommenen Bewertung eines nicht belegten Zusatznutzens zuzustimmen.</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses bis Juni 2023. Zu diesem Zeitpunkt sollen Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie vorliegen, die als Auflage für die Zulassung von Andexanet alfa durchgeführt wird (s. (8) S. 119).</p>	<p>Der Beschluss ist befristet bis 1. November 2023.</p> <p>Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pharmazeutische Unternehmer seitens der europäischen Zulassungsbehörde verpflichtet, direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bis zum 30. Juni 2023 vorzulegen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Portola Netherlands B.V.: Fachinformation "Ondexxya® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2019.
2. CSL Behring GmbH: Fachinformation "Beriplex® P/N 250/500/1000". Stand: Januar 2018.
3. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors (Supplementary Appendix). N Engl J Med 2019; 380: 1326-1335.
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al.: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2019; 380: 1326-1335.
5. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2016; 375: 1131-1141.
6. Johansen M, Wikkelsø A, Lunde J et al.: Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. Cochrane Database Syst Rev 2015: CD010555.
7. Brekelmans MPA, Abdoellakhan RA, Scheres LJJ et al.: Clinical outcome of patients with a vitamin K antagonist-associated bleeding treated with prothrombin complex concentrate. Res Pract Thromb Haemost 2018; 2: 77-84.
8. European Medicines Agency (EMA): Ondexxya® - Andexanet alfa: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 10. Dezember 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004108/0000, EMA/347546/2019. Amsterdam, 28. Februar 2019.

### 5.3 Stellungnahme der Professor Canbay

Datum	19.12.2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa / Ondexxya
Stellungnahme von	Prof. Dr. A. Canbay, Klinikdirektor Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Canbay

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Andexanet alfa ist ein Antidot für die direkten Faktor-Xa- (FXa) Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Die Behandlung mit Andexanet alfa führt zu einer spezifischen und schnellen Aufhebung der antikoagulatorischen Effekte der direkten FXa-Inhibitoren bei lebensbedrohlichen und unkontrollierbaren Blutungen.</p> <p>Die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban und Rivaroxaban) binden spezifisch an den Gerinnungsfaktor Faktor Xa, also FXa, was zu einer Inhibition der Blutgerinnung führt. Andexanet alfa wiederum bewirkt die Wiederherstellung der normalen Gerinnung, indem es spezifisch diese direkten Faktor-Xa-Inhibitoren bindet. Es ist festzustellen, dass Andexanet alfa kein Antikörper, sondern eine rekombinante, inaktive Variante des Faktor-Xa ist. Die Faktor-Xa-Inhibitoren sind nach der Bindung durch Andexanet alfa im Blut nicht mehr frei verfügbar und können nicht mehr an das native Faktor-Xa-Protein binden und haben somit keinen antikoagulatorischen Einfluss mehr auf die Blutgerinnung. Die Therapie mit Andexanet alfa führt in der Gerinnungskaskade zu einer Wiederherstellung des physiologischen Zustandes.</p> <p>In zwei Phase III-Studien wurde der Effekt von Andexanet alfa bei gesunden Studienteilnehmern unter der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Andexanet alfa innerhalb von Minuten nach der Verabreichung und dauerhaft während der Infusion die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban und Rivaroxaban aufhebt. Diese Ergebnisse konnten bei Patienten mit schweren Blutungen unter der Therapie mit Apixaban und</p>	

Stellungnehmer: Prof. Canbay

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rivaroxaban bestätigt werden.</p> <p>Aktuell gibt es für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren bei akuten, lebensbedrohlichen und nicht beherrschbaren Blutungen, keine spezifischen Arzneimittel, bzw. Antidote, für die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung. Zugelassene alternative Therapieoptionen zu Andexanet alfa existieren nicht, somit gibt es auch keinen etablierten Therapiestandard, der einen Vergleich mit Andexanet alfa zuließe. Die Faktor-Xa-Inhibitoren können zu massiven Blutungen führen insbesondere im Gastrointestinaltrakt (Ulcerblutungen, Polypenblutungen und Tumorblutungen). Hierbei sind insbesondere ältere Patienten betroffen, die aufgrund eines massiven Abfalles des Hb-Wertes, bei unklarer Blutungslokalisation, eine Schocksymptomatik entwickeln und damit eine hohe Mortalität haben. Dies gilt ebenso für Patienten, die bereits eine Leberinsuffizienz bzw. eine Leberzirrhose und damit ein potenzielles zusätzliches Risiko für eine Gerinnungsstörung, aufweisen. Hierbei ist die sofortige Unterbrechung der antikoagulatorischen Wirkung der Faktor-Xa-Inhibitoren von größter Wichtigkeit. Nur durch eine schnelle Aufhebung der Antikoagulation und Stillung der Blutung kann die Mortalität der Patienten deutlich gesenkt werden.</p> <p>Tatsächlich kann bei Patienten, insbesondere bei leberinsuffizienten Patienten, der Einsatz von Anti-Faktor-Xa-Inhibitoren zu massiven, dauerhaften Blutungen führen, die letztendlich zu einer „Erschöpfung“ der Leber führen können und somit zu einer hohen Mortalität führen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Canbay

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus meiner Sicht ist der Zusatznutzen klar gegeben. Auch wenn ein stringenter Vergleich zu anderen, nicht zugelassenen Therapieoptionen fehlt, ist die Bedeutung der seit langem erhofften Zulassung eines Antidots für Rivaroxaban und Apixaban unbestritten groß, sodass aus meiner Sicht als Gastroenterologe und Hepatologe, Andexanet alfa einen Zusatznutzen definitiv hat.</p>	<p>Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Canbay

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Datum	22. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa / Ondexxya®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die zu bewertende Indikation „<b>Antagonisierung von Apixaban oder Rivaroxaban bei Patienten mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen</b>“ und die zu bewertenden Dosierungen von Andexanet alfa wurde gegen die <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> „<b>optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen</b>“ (unter Einbeziehung von bspw. Blutprodukten, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpandern oder Prothrombinkonzentraten) geprüft, allerdings konnte mangels Daten aus direkten Vergleichen zwischen Andexanet alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen nicht belegt werden. Die im Dossier des pU mit vorgelegten Daten aus 18 prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zum Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung ungeeignet, was vom pU wie auch vom IQWiG gleich bewertet wird. Diese Daten wurden daher im Dossier des pU den einzigen zur Indikation verfügbaren Daten zu Andexanet alfa, den Ergebnissen der einarmigen Annexa-4-Studie lediglich deskriptiv gegenübergestellt.</p> <p>Das IQWiG konstatiert auf Seite 10: <i>„Das Vorgehen des pU, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, ausschließlich auf Basis der 1-armigen ANNEXA-4-Studie abzuleiten ist nicht sachgerecht, da keine verwertbaren Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die derzeit verfügbaren Daten sind, wie oben beschrieben, nicht geeignet einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – einer optimierten Standardtherapie – zu belegen“</i>...und weiter unten</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„...Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. <b>Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Andexanet alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</b>“</p>	
<p>Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.v. (DGA) besteht die eigentliche Schwierigkeit in der Nutzenbewertung von Andexanet alfa nicht allein in den fehlenden Daten zu direkten Vergleichen mit der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ sondern auch in der Frage, ob eine solche „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ überhaupt definiert werden kann. Diese Frage leitet sich aus den folgenden Überlegungen ab:</p> <p>1.) Die direkten oralen Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban stellen im historischen Kontext der Antikoagulation eine vergleichsweise neue Substanzklasse dar, deren Wirkungsweise (direkte Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktors Xa) sich komplett von der aller anderen zugelassenen und im klinischen Alltag etablierten Medikamente unterscheidet. Daher stellt das Management von schweren/lebensbedrohlichen Blutungen unter diesen Medikamenten eine völlig neue Herausforderung für die Behandler dar, für die es keine etablierten oder evidenzbasierten Therapieansätze gibt. Insofern wäre aus Sicht der DGA verfahrenstechnisch zunächst noch einmal zu klären, wie in einer solchen Situation (z.B. auch bei einer völlig neuartigen Erkrankung, bei der es naturgemäß keine etablierte</p>	<p>Derzeit ist kein spezifisches Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist, zugelassen.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage zur Behandlung von Blutungskomplikationen bei medikamentöser Prophylaxe thrombotischer Ereignisse sehr limitiert. Bei schweren Blutungen unter Behandlung mit Rivaroxaban oder Apixaban wird in der Literatur die Gabe von Prothrombinkonzentraten als eine Option genannt, bei lebensbedrohlicher Blutung kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen. Neben einer möglichen Gabe von Prothrombinkonzentraten kommen für den Versuch einer Blutstillung bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als weitere Therapiemöglichkeiten z.B. eine Flüssigkeitssubstitution oder die Gabe von Plasmaexpander oder Blutprodukten infrage. Ein Kriterium für die jeweils angemessene Therapie stellt dabei auch die Lokalisation der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutung dar (z.B. Hirnblutung, gastrointestinale Blutungen).</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird daher eine optimierte</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie geben kann) die Festlegung einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ durch den Gesetzgeber bzw. den G-BA geregelt und wie das darauf aufbauende Verfahren zur Nutzenbewertung bei Fehlen einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu führen ist.</p> <p>2.) Auch der Nutzen einer operativen Entlastung einer traumatischen intrakraniellen Blutung mit raumfordernder Wirkung ist nie in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen worden. Trotzdem wird eine solche Vorgehensweise als Good Clinical Practice angesehen, welche nicht in Frage zu stellen ist (AWMF-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“). Nach dem im aktuellen Verfahren angelegten Verständnis des GBA und des IQWiG wäre für eine solche Vorgehensweise „keine Operation und konservative Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren und ein Zusatznutzen der Operation mangels eines entsprechenden RCT nicht zu ermitteln. Auch wenn dieses formal sicher korrekt ist, zeigt die Analogie, dass für bestimmte Notfallsituationen (wie hier: akute lebensbedrohliche Blutung unter Apixaban oder Rivaroxaban) der Mangel an verfügbaren Daten aus RCTs in der Natur der Notfallsituation liegt und somit ein allein an RCT und zweckmäßiger Vergleichstherapie ausgerichtetes Nutzenbewertungsverfahren dieser Situation nicht gerecht werden kann.</p> <p>3.) Die aktuell vom G-BA und dem pU verwendete Definition einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ umfasst zahlreiche Elemente des Notfallmanagements schwerer Blutungen und bezieht die Gabe von Blutprodukten, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpandern oder Prothrombinkonzentraten ein. Allein aus</p>	<p>Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese kann z.B. Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander oder Prothrombinkonzentrate umfassen.</p>



Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser Aufzählung wird klar, dass das etablierte Management schwerer Blutungen (mit und ohne die Anwesenheit blutverdünnender Medikamente bei dem blutenden Patienten) im klinischen Alltag eine extrem individualisierte, an den jeweiligen Einzelfall angepasste Vorgehensweise darstellt, was von pU und IQWiG gleichermaßen bestätigt wird. Dieses resultiert u.a. aus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- den sehr variablen Charakteristika der Blutung an sich (Ursache der Blutung, Lokalisation, verlorenes Blutvolumen, Prognose der Blutung etc.)</li> <li>- der individuellen klinischen Präsentation des Patienten (Kreislaufsituation, kardiale Reserve zur Kompensation, Begleiterkrankungen etc.)</li> <li>- der sehr variablen Möglichkeit, schnell und (minimal-)invasiv (bspw. durch sofortige Endoskopie, Embolisation oder Operation) die Blutungsquelle zu schließen</li> <li>- der je nach Größe der notfallversorgenden Einrichtung sehr variablen Verfügbarkeit von Blutprodukten, Plasmaexpandern oder Gerinnungsfaktorkonzentraten</li> <li>- der An- oder Abwesenheit von blutverdünnenden Medikamenten im Patienten, deren Art, Wirkungsweise, Dosis, Halbwertszeit, dem Abstand zwischen letzter Einnahme und Auftreten der Blutung</li> </ul> <p>Dazu kommt in Notfallsituationen, dass viele dieser Informationen gar nicht oder verspätet vorliegen und somit nur sehr variabel in die Therapieentscheidungen einbezogen werden können.</p> <p>In diesen hochkomplexen Einzelfallsituationen eine „zweckmäßige</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie“ festzulegen, welche als eine Art „Therapiestandard“ einer vollkommen neuen und hochspezifischen Therapie gegenübergestellt werden soll, ist aus klinischer Sicht sehr kritisch zu hinterfragen.</p> <p>4.) Eine genaue Betrachtung der Indikation der einzelnen Komponenten der hier angewendeten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ verdeutlicht den vorstehenden Punkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander“ sind im Notfallmanagement schwerer Blutungen zur Sicherstellung eines ausreichenden Kreislaufs und Sauerstofftransportes, also zum Ausgleich von hohen Blutverlusten und zur Substitution von Sauerstoffträgern indiziert (AWMF S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“). Dabei sollten strikte Transfusionsprotokolle zur Anwendung kommen. Bei der häufigen, prognostisch ungünstigen und im Dossier des pU und in der Bewertung des IQWiG explizit genannten „intracerebralen Blutung“ als klinisch bedeutsame und häufige Indikation für ein proaktives Gerinnungsmanagement ist jedoch, wie bei vielen anderen kritischen Organ- oder Gelenkblutungen auch, die klinische Bedeutung der Blutung gar nicht durch den Blutverlust an sich und den sich daraus ergebenden Mangel an Volumen oder Sauerstoffträgern charakterisiert. Vielmehr ist hier das Problem, das eine vergleichsweise geringe Menge an Blut durch lokal gewebeschädigende Mechanismen zu dauerhaften Schäden bis hin zur vitalen Gefährdung des Patienten führen kann. Die Gabe von „Blutprodukten, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpandern“ ist in diesen</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Situationen also klinisch gar nicht indiziert und in vielen Fällen sogar eindeutig kontraindiziert (AWMF-Leitlinie „Subarachnoidalblutung (SAB)“; AWMF-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander“ sind als Notfallmaßnahmen allesamt nicht gegen die Wirkung eines blutverdünnenden Medikamentes gerichtet, weshalb diese Bestandteile des Blutungsmanagements als Supportivmaßnahmen bei antikoagulierten Patienten anzusehen sind, welche bei Patienten unter Apixaban und Rivaroxaban mit zu erwägen sind, welche aber bei Anwesenheit relevanter Plasmakonzentrationen dieser Blutverdünner oft nicht ausreichen, da das eigentliche endogene Kompensationssystem „Blutgerinnung“ durch diese Allgemeinmaßnahmen unbeeinflusst und damit gehemmt bleibt. <b>Es ist aus gerinnungsphysiologischer Sicht fragwürdig, ob diese Therapiebausteine als zweckmäßige (oder wirksame) Behandlungsalternative bei schwerwiegenden oder vital bedrohlichen Blutungen einer spezifischen Antagonisierung der Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban als Ursache der Blutung gegenübergestellt werden kann.</b></li> <li>- „Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander“ sind als Notfallmaßnahmen allesamt nicht gegen die Wirkung eines blutverdünnenden Medikamentes gerichtet und besitzen folglich auch keine Zulassung für die zu bewertende Indikation, welche vom G-BA als „Antagonisierung von Apixaban oder Rivaroxaban bei Patienten mit lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blutungen“ festgelegt wurde. <b>Damit entspricht die Einbeziehung von Blutprodukten, Flüssigkeitssubstitution und Plasmaexpandern nicht den in 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA definierten Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der vorstehend genannte Grund bringt eine weitere Problematik bei der Festlegung einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ mit sich. Im Falle schwerer Blutungen mit hohem Blutverlust und Schock setzt regelmäßig eine Verbrauchskoagulopathie ein, da durch den hohen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren das komplette Gerinnungssystem zusammenbricht. In dieser Situation müssen alle vom G-BA definierten Maßnahmen „Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander“ (zur Kreislaufstabilisation) und „Prothrombinkonzentrate“ (zum Ersatz der fehlenden/verbrauchten Gerinnungsfaktoren) zum Einsatz kommen, allerdings würde Faktor X sofort durch die gleichzeitige Anwesenheit von Apixaban oder Rivaroxaban wieder gehemmt werden. In einer solchen Situation (typischerweise bei Polytrauma oder unstillbarer gastrointestinaler Blutung auftretend) würde der Notfallmediziner zusätzlich die Indikation zur Gabe von Andexanet alfa stellen, um den Anteil der Antikoagulation am Blutverlust aufzuheben. <b>Wenn aber bei diesen nicht seltenen Blutungssituationen alle genannten Maßnahmen kombiniert zum Einsatz kommen müssen, ist aus Sicht der DGA fraglich, ob die Gabe von Blutprodukten, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpandern und Prothrombinkonzentraten für die</b></li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nutzenbewertung von Andexanet alfa überhaupt diametral gegenübergestellt werden darf, wenn es sich Alltag nicht um alternativ sondern oftmals additiv eingesetzte Notfallmaßnahmen handelt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Prothrombinkonzentrate“ (in Deutschland verfügbar bspw. Beriplex, Prothromplex, Octaplex) sind zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei <b>angeborenem oder erworbenem Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren zugelassen. Keines dieser Präparate ist für die Therapie von Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban in Deutschland zugelassen, weshalb die Einbeziehung von Prothrombinkonzentraten in eine „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für das Management von Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban die Festlegung einer „off-label“ Therapie als zweckmäßige Therapie darstellt.</b></li> </ul> <p><b>Damit entspricht die Einbeziehung von Prothrombinkonzentraten nicht den in 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA definierten Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darüber hinaus ist die Situation der Zulassung „Therapie einer VKA-Blutung“ auch pharmakologisch nicht auf die Situation „Therapie einer Blutung unter Apixaban oder Rivaroxaban“ übertragbar. Unter einer VKA-Therapie kommt es bei den Patienten zu einem therapeutisch gewünschten Mangel an funktionierenden Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Genau diese Faktoren sind in den in Deutschland verfügbaren Prothrombinkonzentraten in variierenden</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
<p>Konzentrationen erhalten. Es ist daher sinnvoll, im Falle einer schweren Blutung unter VKA-Therapie gezielt die fehlenden Faktoren zu substituieren. Wichtig ist dabei zu berücksichtigen, dass diese Präparate allesamt (wegen der Historie der Hämophiliebehandlungen) auf den Gehalt von Faktor IX standardisiert sind, während es je nach Hersteller (und Charge innerhalb eines Produktes) zu erheblichen Schwankungen des Inhalts der anderen 3 Gerinnungsfaktoren kommt, beispielhaft nachfolgend für Beriplex der relevante Auszug aus der Fachinformation (Fachinformation Beriplex):</p> <p style="text-align: center;"><b>Beriplex® P/N 250/500/1000</b></p> <table border="1" data-bbox="309 853 1052 1284"> <thead> <tr> <th>Name des Bestandteils</th> <th>Konzentration gebrauchsfertiger Lösung (I.E./ml)</th> <th>Beriplex P/N 250 Inhalt pro Flasche (I.E.)</th> <th>Beriplex P/N 500 Inhalt pro Flasche (I.E.)</th> <th>Beriplex P/N 1000 Inhalt pro Flasche (I.E.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Arzneilich wirksame Bestandteile</b></td> </tr> <tr> <td>Humaner Blutgerinnungsfaktor II</td> <td>20–48</td> <td>200–480</td> <td>400–960</td> <td>800–1920</td> </tr> <tr> <td>Humaner Blutgerinnungsfaktor VII</td> <td>10–25</td> <td>100–250</td> <td>200–500</td> <td>400–1000</td> </tr> <tr> <td>Humaner Blutgerinnungsfaktor IX</td> <td>20–31</td> <td>200–310</td> <td>400–620</td> <td>800–1240</td> </tr> <tr> <td>Humaner Blutgerinnungsfaktor X</td> <td>22–60</td> <td>220–600</td> <td>440–1200</td> <td>880–2400</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Weitere arzneilich wirksame Bestandteile</b></td> </tr> <tr> <td>Protein C</td> <td>15–45</td> <td>150–450</td> <td>300–900</td> <td>600–1800</td> </tr> <tr> <td>Protein S</td> <td>12–38</td> <td>120–380</td> <td>240–760</td> <td>480–1520</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Im Falle einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban sind dagegen alle Gerinnungsfaktoren in funktionell</p>	Name des Bestandteils	Konzentration gebrauchsfertiger Lösung (I.E./ml)	Beriplex P/N 250 Inhalt pro Flasche (I.E.)	Beriplex P/N 500 Inhalt pro Flasche (I.E.)	Beriplex P/N 1000 Inhalt pro Flasche (I.E.)	<b>Arzneilich wirksame Bestandteile</b>					Humaner Blutgerinnungsfaktor II	20–48	200–480	400–960	800–1920	Humaner Blutgerinnungsfaktor VII	10–25	100–250	200–500	400–1000	Humaner Blutgerinnungsfaktor IX	20–31	200–310	400–620	800–1240	Humaner Blutgerinnungsfaktor X	22–60	220–600	440–1200	880–2400	<b>Weitere arzneilich wirksame Bestandteile</b>					Protein C	15–45	150–450	300–900	600–1800	Protein S	12–38	120–380	240–760	480–1520					
Name des Bestandteils	Konzentration gebrauchsfertiger Lösung (I.E./ml)	Beriplex P/N 250 Inhalt pro Flasche (I.E.)	Beriplex P/N 500 Inhalt pro Flasche (I.E.)	Beriplex P/N 1000 Inhalt pro Flasche (I.E.)																																														
<b>Arzneilich wirksame Bestandteile</b>																																																		
Humaner Blutgerinnungsfaktor II	20–48	200–480	400–960	800–1920																																														
Humaner Blutgerinnungsfaktor VII	10–25	100–250	200–500	400–1000																																														
Humaner Blutgerinnungsfaktor IX	20–31	200–310	400–620	800–1240																																														
Humaner Blutgerinnungsfaktor X	22–60	220–600	440–1200	880–2400																																														
<b>Weitere arzneilich wirksame Bestandteile</b>																																																		
Protein C	15–45	150–450	300–900	600–1800																																														
Protein S	12–38	120–380	240–760	480–1520																																														

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausreichendem Maß vorhanden, allerdings wird ein durch Gerinnungsaktivierung aktivierter Faktor X (FXa) durch diese Substanzen derart gehemmt, das die Gerinnungskaskade an sich gehemmt wird. Durch Gabe von Prothrombinkonzentraten würden einem Patienten unter Apixaban- oder Rivaroxabantherapie folglich eine bekannte Dosis des Gerinnungsfaktors IX gegeben (der aber bei dem Patienten ausreichend vorhanden und durch die Blutung bereits aktiviert ist), dazu eine variable und damit unbekannt Menge der Gerinnungsfaktoren II und VII (welche bei dem Patienten ebenfalls ausreichend vorhanden und durch die Blutung bereits aktiviert sind) gegeben werden, was in der Summe einen prothrombotischen Status eines kardiovaskulären Risikopatienten (mit ja vorab bestehender Indikation für eine Blutverdünnung) erzeugt. Gleichzeitig würde eine variable und damit unbekannt Menge von Faktor X appliziert werden, welcher aber nicht ausreichend wirken kann, da die Anwesenheit von Apixaban und Rivaroxaban auch diesen hemmen würde. Insofern stellt die Gabe von Prothrombinkonzentraten den Versuch dar, durch Schaffung eines generalisierten pro-thrombotischen Zustandes die gleichzeitig weiterbestehende antikoagulatorische Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban auszugleichen.</p> <p><b>Es ist daher fragwürdig, ob die Behandlung mit PPSB als zweckmäßige (oder wirksame) Behandlungsalternative bei schwerwiegenden oder vital bedrohlichen Blutungen einer spezifischen Antagonisierung der Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban gegenübergestellt werden kann, bei der die</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>physiologischen Gerinnungsfaktorkonzentration und – funktion als Balance komplett erhalten bleibt.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdeutlicht wird dieser Aspekt durch die korrekte Feststellung des IQWiG, dass die einzige verfügbare Studie (Annexa-4) eine einarmige, nicht randomisierte Studie darstellte. So wird auf Seite 4 der IQWiG-Bewertung ausgeführt „Der pU legt zu Andexanet alfa die 1-armige multizentrische Zulassungsstudie ANNEXA-4 vor. In die Studie wurden 352 erwachsene Patientinnen und Patienten unter einer Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Enoxaparin) eingeschlossen. <b><u>Patientinnen und Patienten mussten unter einer akuten schweren Blutung leiden und eine Aufhebung der Antikoagulation musste erforderlich sein.</u></b> Wie oben aus gerinnungsphysiologischer Sicht ausgeführt erreichen weder Blutprodukte, Flüssigkeitssubstitution, Plasmaexpander noch Prothrombinkonzentrate eine solche erforderliche Aufhebung der Antikoagulation, was den aktuellen Mangel an randomisierten Vergleichen vollständig erklärt. Aus den oben genannten Gründen wird aber auch die derzeit laufende und vom IQWiG erwähnte randomisierte „Annexa-I“ Studie mangels echter Behandlungsalternativen zur Antagonisierung von Apixaban und Rivaroxaban keine ausreichende Grundlage für eine Bewertung von Andexanet alfa liefern können. Streng genommen dürfte diese Studie dann</li> </ul>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nämlich nicht wie aktuell Andexanet alfa (ohne Gerinnungsfaktorengabe) vs. Standard-of care (ohne Andexanet alfa) testen sondern müsste Standard-of-Care (plus Andexanet alfa) vs. Standard-of care (plus Placebo) testen.</p> <p>- Auf Seite 4-5 führt das IQWiG die Limitationen für den Vergleich von Andexanet alfa mit den identifizierten Studien zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ aus: <i>„Ein wichtiger Grund, der gegen einen Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien spricht, ist, dass Endpunkte zwischen den Studien deutlich unterschiedlich operationalisiert wurden. <b><u>Ein anschauliches Beispiel dafür ist der Endpunkt Auftreten von erneuten Blutungen. In der Interventionsstudie ANNEXA-4 wurden für diesen Endpunkt nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die anfänglich eine gute oder sehr gute Hämostase zeigten, und bei denen innerhalb von 24 Stunden eine erneute Blutung an derselben anatomischen Stelle auftrat. Abweichend dazu wurden in den Studien der Vergleichstherapie jeweils die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit erneuten Blutungen berichtet – unabhängig von der anfänglichen Hämostase oder einer Einschränkung auf dieselbe</u></b>“.</i> Auch hieraus wird deutlich, dass diese Therapiekonzepte nicht vergleichbar sind. Während Andexanet alfa durch Ausschaltung der Antikoagulation einen unmittelbaren Einfluss auf die Ursache der Blutungsschwere haben kann (und folglich als Wirksamkeitsendpunkt das Auftreten einer erneuten Blutung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach erfolgreicher Hämostase zu wählen war) besteht bei der gewählten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zunächst nicht einmal die Sicherheit, eine primäre Hämostase definitiv erreichen zu können, so dass die zu wählenden Studienendpunkte dieser beiden Strategien auch gar nicht vergleichbar sein können.</p> <p>- Dieser letzte Punkt wiederum wird dadurch untermauert, dass vor allem bei größeren Hirnblutungen unter blutverdünnender Medikation eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist. Da durch die raumfordernde Komponente innerhalb von wenigen Minuten weitere Gewebeschädigungen eintreten können ist eine umgehende Stabilisation der Gerinnungssituation und eine sofortige chirurgische Hämatomentlastung essentiell (AWMF-Leitlinie „Subarachnoidalblutung (SAB)“; AWMF-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“). In letzterer Leitlinie wird ausgeführt: „Raumfordernde, intrakranielle Verletzungen stellen eine absolut dringliche Operationsindikation dar. Dies gilt sowohl für traumatische intrakranielle Blutungen (Epiduralhämatom, Subduralhämatom, Intrazerebralhämatom/Kontusion) als auch für raumfordernde Impressionsfrakturen“... und im gleichen Absatz weiter unten „bei Zeichen einer transtentoriellen Herniation können Minuten über das klinische Ergebnis entscheiden“ (AWMF-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“). In präklinischen Studien und in der vom IQWiG zur Nutzenbewertung herangezogenen ANNEXA-I-Studie konnte gezeigt werden, dass durch Andexanet alfa bereits unmittelbar nach</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bolusgabe (=innerhalb weniger Minuten) eine komplette Aufhebung der Anti-Xa-Aktivität bei Patienten mit Apixaban und Rivaroxaban erreicht werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte in präklinischen Daten demonstriert werden, dass Faktorenkonzentrate wie PPSB die Anti-Xa-Aktivität nicht beeinflussen können. Klinische Fallstudien zeigen, dass es bei einem relevanten Anteil von Patienten mit VKA-assoziierten Hirnblutungen (bei welchen ja PPSB die etablierte und spezifische Standardtherapie darstellt), in bis zu 45% anschließend eine Zunahme des Hämatomvolumens zu beobachten war, obwohl bei 80% der Patienten innerhalb 1h nach PPSB-Gabe eine Normalisierung der INR (als Ausdruck der blutverdünnenden Wirkung von VKA) erreicht werden konnte (Dowlatshahi et al.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demgegenüber konnte in einer kürzlich in der Fachzeitschrift Stroke veröffentlichten Registerarbeit aus Deutschland gezeigt werden, dass bei 1324 ICB-Patienten (davon 190 mit direkten oralen Antikoagulantien behandelt) sowohl Hämatomgröße als auch die Rate der Hämatomexpansion signifikant zur Intensität der Antikoagulation korrelierte (Gerner et al; Stroke 2019). Konkret waren für 67 Patienten unter einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der ICB-Diagnose verfügbar. Bei Einteilung nach Spiegeln oberhalb bzw. unterhalb der als „Restwirkung“ im klinischen Alltag etablierten Grenze von 30 ng/ml zeigte sich, dass die 7 Patienten mit Spiegeln &lt; 30 ng/ml keine (pronostisch ungünstigen) intraventrikulären Blutungen hatten und in der Folge auch kein Hämatomprogress auftrat, während bei den 60 Patienten mit Plasmaspiegeln &gt; 30 ng/ml die Blutungen tendentiell etwas</li> </ul>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größer waren, bei 47% intraventrikuläre Blutungen vorlagen und bei 37,5% es in der Folge zu einem dokumentierten zu einem Hämatomprogress kam. Auch wenn das neurologische outcome nach 3 Monaten keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen mit Plasmaspiegeln &lt; oder &gt; 30 ng/ml zeigte, so sollte dabei Berücksichtigt werden, dass die Patienten mit Plasmaspiegeln &lt; 30 ng/ml tendentiell zum Zeitpunkt der ICB älter (81 vs. 78 Jahre), kränker (CHADS-VASc score 4 vs 3; Nierenfunktionsstörung 29 vs. 18%) und schwerer neurologisch betroffen waren (Glasgow Coma Scale 9 vs. 13). Daraus folgt, dass jüngere und gesündere ICB-Patienten mit besserer neurologischer Ausgangslage einen schlechteren Verlauf nehmen, wenn nach Exposition zu direkten oralen Antikoagulantien zum Zeitpunkt der ICB höhere Plasmaspiegel vorliegen. Vor diesem Hintergrund ist die Wirksamkeit von Andexanet alfa (spezifische Antagonisierung mit Nachweis einer unmittelbaren Normalisierung der Anti-Xa-Aktivität innerhalb von wenigen Minuten) zu bewerten und aus Sicht der DGA eindeutig gegen die von Prothrombinkonzentraten (unspezifisch, langsam, keine Aufhebung der aXa-Aktivität) abzugrenzen. In der Studie von Gerner und Kollegen wird auch deutlich, dass ohne spezifisches Antidot die Rate von Hämatomprogressen im Verlauf für Patienten unter direkten oralen Antikoagulantien (33,6%) und unter VKA (34,2%) vergleichbar schlecht waren (Gerner et al; Stroke 2019). In einer weiteren Analyse der gleichen Gruppe wurde gezeigt, dass die <b>Gabe von Prothrombinkonzentrat</b> bei Patienten unter direkten oralen Antikoagulantien (und gerade auch die Subgruppe von Patienten mit Apixaban oder Rivaroxaban)</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>keinen Einfluss auf die Verhinderung eines Hämatomprogresses hatte</u></b> (Gerner et al.; Annals of Neurology 2018).</p> <p><b>Es ist daher fragwürdig, ob die (nach Evidenzlage unzureichend und verzögert wirkende) Behandlung mit PPSB als zweckmäßige (oder wirksame) Behandlungsalternative bei akuten Hirnblutungen einer spezifischen Antagonisierung der Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban gegenübergestellt werden kann, bei der die Aufhebung der antikoagulatotischen Komponente hochspezifisch, vollständig und innerhalb weniger Minuten erreicht werden kann.</b></p> <p>Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4).</p> <p>Aus Sicht der DGA liegt aus den oben angeführten Gründen ein derartiger Sachverhalt vor, so dass zu empfehlen ist, die Verfügbarkeit einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zu Andexanet alfa an sich zu überprüfen und ggf. das Bewertungsverfahren dementsprechend anzupassen.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.) Die DGA regt an, für das Verfahren zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa sowohl seitens des pU als auch seitens des G-BA <u>das komplette Fehlen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> für die Behandlung schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlicher Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban in Erwägung zu ziehen.</li><li>2.) Die DGA regt an, die Nutzenbewertung getrennt für intrakranielle und extrakranielle Blutungen durchzuführen, da sich diese in Mechanismen, Management und Prognose jeweils erheblich unterscheiden, weshalb auch Andexanet alfa jeweils unterschiedliche Bedeutung zukommt.</li><li>3.) Für ICB sieht die DGA anhand der vorliegenden Evidenz aus Phase II und III-Daten einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da es an einer adäquaten ZVT fehlt.</li><li>4.) Für extrakranielle Blutungen sieht die DGA die derzeitige Evidenzlage für unzureichend an, um eine Nutzenbewertung durchführen zu können. Ein Zusatznutzen für extrakranielle Blutungen ist derzeit nicht belegt.</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18/19	<p>Im Abschnitt 3 „Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie“ bewertet das IQWiG die Hochrechnung des pU zur Inzidenz von schweren Blutungen mit potentieller Indikation zur Gabe von Andexanet alfa im Kollektiv der GKV.</p> <p>Das IQWiG bestätigt prinzipiell die Vorgehensweise der Schätzung, welche für 72,229 Millionen GKV-Mitglieder im Jahr 2017 eine potentielle jährliche Anwendung des Antidots bei 4153 bis 27557 Fällen einschätzt. Auch wenn die Herleitung dieser Schätzung transparent dargestellt und vom IQWiG als plausibel eingeschätzt wird, sind diese Zahlen aus Sicht der DGA unplausibel hoch.</p> <p>Es ist nachvollziehbar, wie die Inzidenz schwerer Blutungen durch den pU abgeschätzt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In einer Stichprobe von 3 669 461 GKV-Versicherten wurden 12878 Erwachsene identifiziert, bei denen im Jahr 2017 eine blutungsassoziierte Hospitalisierung vorlag</li> <li>- Von diesen hatten ca. 1400 Patienten (ca. 10.9%) zum Zeitpunkt der Blutung eine wahrscheinliche Apixaban- oder Rivaroxabanexposition. Da die Hospitalisierung wegen einer Antikoagulantienblutung ein Indiz für eine schwere Blutung angesehen werden kann stellt diese Zahl „10% aller antikoagulierten Patienten“ damit die Obergrenze der Schätzung dar, auch wenn die meisten dieser Blutungen nicht lebensbedrohlich sind, was so auch angemerkt wird.</li> </ul>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.</p> <p>Aufgrund unberücksichtigter Diagnosecodes, potenziell abweichender Patientenzahlen für das Jahr 2019 und durch den Einschluss von Personen mit kontrollierbaren oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen für die obere Grenze sowie den Ausschluss weiterer Personen mit lebensbedrohlichen Blutungen für die untere Grenze ist die angegebene Spanne der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Von diesen 1400 Fällen wiesen 211 Fälle (=15%) Kriterien für einen besonderen Schweregrad auf (intra-zerebrale Blutung oder Tod), was in der Folge als Untergrenze für die Hochrechnung einer Antagonisierungsindikation verwendet wird.</li> </ul> <p>Auch wenn dieses Vorgehen an sich plausibel erscheint sind doch die Limitierungen dieses Vorgehens offensichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch fehlende oder Fehlkodierung in der GKV-Datenbank ist das Risiko einer Über- oder Unterschätzung relativ hoch</li> <li>- durch „Tod ohne Bezug zur Index-Blutung“ ist das Risiko einer Überschätzung der Inzidenz, aber auch des therapeutischen Nutzens von Andexanet alfa erhöht</li> <li>- wenn bei Eintreffen des Patienten im Krankenhaus bereits eine „infauste“ Prognose der Blutung besteht und auf jedwede Intervention verzichtet wird resultiert aus der verwendeten Methodik einer Überschätzung der Inzidenz, aber auch des therapeutischen Nutzens von Andexanet alfa. Vor diesem Hintergrund wurden bzw. werden Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Glasgow-Koma-Skala &lt;7 bzw. Hämatomvolumen &gt; 60 ml wegen der schlechten Prognose auch aus ANNEXA-4 und ANNEXA-I (sinnvollerweise) ausgeschlossen, was allerdings in der Hochrechnung des pU unberücksichtigt bleibt.</li> <li>- In der Zulassungsstudie ANNEXA-4 wurde als</li> </ul>	



Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschlusskriterium für die Gabe von Andexanet alfa vordefiniert, dass die letzte Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban innerhalb der letzten 18h erfolgt sein musste. Zusätzlich wurde bei letzter Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban &gt; 8h eine inzwischen in der Zulassung widerspiegelte Dosisreduktion (50%) von Andexanet alfa in der Studie eingesetzt. Demgegenüber wurde in der vorliegenden Hochrechnung für den potentiellen Einsatz von Andexanet alfa eine „Auswaschphase von bis zu 7 Tagen“ erlaubt, was verdeutlicht, dass ein Großteil der vom pU ermittelten „Zielpopulation“ keine die Gabe von Andexanet alfa rechtfertigende Plasmakonzentration von Apixaban oder Rivaroxaban aufweisen würde. Daher ist auch hier das Risiko einer erheblichen Überschätzung sehr groß.</p> <p>In Folge dieser Limitierungen kommt der pU zu Fallschätzungen für die Anwendbarkeit von Andexanet alfa, welche mit dem Alltag aus Sicht der DGA sehr wahrscheinlich wenig zu tun haben und eine Art „worst case scenario“ darstellen.</p> <p>Damit steht die Bewertung der DGA der Bewertung aus dem IQWiG in diesem Punkt entgegen, da dort unter 3.3.bestätigt wird: <i>„Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Ziel-population ist – trotz Unsicherheiten in methodischen Aspekten – in ihrer Größenordnung plausibel.“</i></p> <p>Unter Berücksichtigung der klinisch- pharmakologischen Parameter von Apixaban und Rivaroxaban (Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel; Halbwertszeit) müsste man als „Zielpopulation“ vor allem Patienten auswählen, die innerhalb eines</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kurzen Zeitfensters (bspw. maximal 72h) nach der letzten Einnahme von Apixaban oder Rivaroxaban wegen einer Blutung hospitalisiert wurden und bei denen die Indikation zur unmittelbaren Aufhebung der Antikoagulation vom Behandler gestellt wurde. Wenn der GBA die Gabe von Faktorenkonzentraten (Prothrombinkonzentrate, aktivierte Prothrombinkonzentrate, rekombinanter Faktor-VIIa) als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht sollte es möglich sein, die Gabe solcher Gerinnungsfaktoren in der für die Hochrechnung des pU verwendeten GKV-Datenbank zu ermitteln, da diese Maßnahmen mit Sonderentgelten für die Abrechnung mit der GKV versehen sind und folglich in Krankenhäusern auf hohem Niveau dokumentiert werden. Diese Zahlen werden jedoch vom pU nicht präsentiert und auch vom IQWiG nicht gefordert.</p> <p>Es scheint aus Sicht der DGA aber möglich, die Plausibilität der Hochrechnung des pU trotz des Fehlens dieser Zahlen anhand verfügbarer Evidenz besser abzuschätzen.</p> <p>Aus einer Übersichtsarbeit zum Blutungsmanagement in den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban (Werth et al.) lässt sich die Inzidenz von schweren Blutungen mit Notwendigkeit der Gabe von Gerinnungsfaktoren relativ konsistent abschätzen:</p>	

Seite, Zeile				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Major bleeding events (n)</th> <th>Major bleedings: NOAC</th> <th>Major bleedings: VKA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Majeed et al. [51]; subgroup analysis RE-LY</td> <td>1121</td> <td>Mortality 9.1 % Transfusion RBC 61.0 % Transfusion plasma 19.8 % PCC 0.7 % rFVIIa 1.1 % ICU stay 1.6 days 30-day mortality 11.0 %</td> <td>Mortality 13.0 % Transfusion RBC 42 % Transfusion plasma 30.2 % PCC 1.2 % rFVIIa 0.7 % ICU stay 2.7 days 30-day mortality 15.4 %</td> </tr> <tr> <td>Hylek et al. [52]; subgroup analysis ARISTOTLE</td> <td>789</td> <td>Transfusion RBC 41.9 % Intervention rate 30.6 % All mortality 20.4 %</td> <td>Transfusion RBC 40.7 % Intervention rate 29.4 % All mortality 26.1 %</td> </tr> <tr> <td>Piccini et al. [53]; subgroup analysis ROCKET-AF</td> <td>840</td> <td>Transfusion RBC (more than 2) 36.9 %  Transfusion plasma 44.5 % PCC 0.9 % Hospital stay 5 days</td> <td>Transfusion RBC (more than 2) 31.5 %  Transfusion plasma 89.0 % PCC 2.2 % Hospital stay 6 days</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ICU intensive care unit, NOAC non-VKA oral anticoagulant, PCC prothrombin complex concentrate, RBC red blood cells, rFVIIa recombinant activated factor VII factor VII, SPAF stroke prevention in atrial fibrillation, VKA vitamin K antagonists</small></p> <p>In diesen Studien kamen bei weniger als 3% der nach ISTH-Klassifikation „schweren Blutungen“ Faktorenkonzentrate zum Einsatz.</p> <p>Auch im prospektiven Dresden NOAC-Register, welches anhand Einzelfall-basierter zentraler Adjudizierung von Blutungsereignissen unter Apixaban oder Rivaroxaban Versorgungsdaten aus Deutschland zum Blutungsmanagement publiziert hat zeigt sich die Konsistenz dieser Studienbeobachtungen: 2014 wurde eine Analyse von 66 schweren Blutungen (nach ISTH Definition) unter einer Rivaroxaban-Exposition (Auswaschphase max. 72h!) publiziert und dabei eine Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten bei lediglich 6 Fällen (=9,1% der schweren Blutungen nach ISTH) berichtet (Beyer-Westendorf et al). 2018 wurde von der gleichen Arbeitsgruppe eine Analyse von 30 schweren Blutungen (nach ISTH Definition) unter einer Apixaban-</p>	Trial	Major bleeding events (n)	Major bleedings: NOAC	Major bleedings: VKA	Majeed et al. [51]; subgroup analysis RE-LY	1121	Mortality 9.1 % Transfusion RBC 61.0 % Transfusion plasma 19.8 % PCC 0.7 % rFVIIa 1.1 % ICU stay 1.6 days 30-day mortality 11.0 %	Mortality 13.0 % Transfusion RBC 42 % Transfusion plasma 30.2 % PCC 1.2 % rFVIIa 0.7 % ICU stay 2.7 days 30-day mortality 15.4 %	Hylek et al. [52]; subgroup analysis ARISTOTLE	789	Transfusion RBC 41.9 % Intervention rate 30.6 % All mortality 20.4 %	Transfusion RBC 40.7 % Intervention rate 29.4 % All mortality 26.1 %	Piccini et al. [53]; subgroup analysis ROCKET-AF	840	Transfusion RBC (more than 2) 36.9 %  Transfusion plasma 44.5 % PCC 0.9 % Hospital stay 5 days	Transfusion RBC (more than 2) 31.5 %  Transfusion plasma 89.0 % PCC 2.2 % Hospital stay 6 days	
Trial	Major bleeding events (n)	Major bleedings: NOAC	Major bleedings: VKA															
Majeed et al. [51]; subgroup analysis RE-LY	1121	Mortality 9.1 % Transfusion RBC 61.0 % Transfusion plasma 19.8 % PCC 0.7 % rFVIIa 1.1 % ICU stay 1.6 days 30-day mortality 11.0 %	Mortality 13.0 % Transfusion RBC 42 % Transfusion plasma 30.2 % PCC 1.2 % rFVIIa 0.7 % ICU stay 2.7 days 30-day mortality 15.4 %															
Hylek et al. [52]; subgroup analysis ARISTOTLE	789	Transfusion RBC 41.9 % Intervention rate 30.6 % All mortality 20.4 %	Transfusion RBC 40.7 % Intervention rate 29.4 % All mortality 26.1 %															
Piccini et al. [53]; subgroup analysis ROCKET-AF	840	Transfusion RBC (more than 2) 36.9 %  Transfusion plasma 44.5 % PCC 0.9 % Hospital stay 5 days	Transfusion RBC (more than 2) 31.5 %  Transfusion plasma 89.0 % PCC 2.2 % Hospital stay 6 days															

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Exposition (Auswaschphase max. 72h!) publiziert und dabei eine Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten bei lediglich 2 Fällen (=6,7% der schweren Blutungen nach ISTH) berichtet (Helmert et al.).</p> <p>Es lässt sich folglich aus Studien und Registerdaten ableiten, dass in weniger als 10% der als „schwere Blutungen“ klassifizierten Ereignisse eine Notwendigkeit gezielter gerinnungsstabilisierender Maßnahmen besteht. Daraus folgt, dass die in die Nutzenbewertung einbezogenen Fallschätzungen (4000-27000 Fälle in Deutschland pro Jahr) annehmbar um eine Zehnerpotenz zu hoch liegen und realistisch von 400-2700 Anwendungen ausgegangen werden sollte.</p> <p>Unterstützt wird diese Schätzung auch durch die aktuellen Beobachtungen. Lt. Angaben des pU werden 2019 etwa 2,2 Mio Patienten in Deutschland mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt (was aus Sicht der DGA aber bereits zu hoch angesetzt ist). Bei einer Rate schwerer Blutungen mit Hospitalisation (in Studien 2-3% pro Jahr; in Registern 3-5% pro Jahr) müssten somit aktuell jährlich 44.000 (2%/a)-110.000 (5%/a) blutungssoziierte Hospitalisierungen resultieren. Wenn davon ca. 15% die vom pU angelegten Auswahlkriterien für eine Antidotgabe erfüllen, würden daraus für das Jahr 2019 insgesamt 6600-16.500 Kandidaten für eine Therapie mit Andexanet alfa resultieren, oder 1650-4125 Kandidaten im 4. Quartal 2019, nachdem Andexanet alfa zugelassen wurde. Der DGA ist nicht bekannt, in welchem Umfang Andexanet alfa seit der Markteinführung im September 2019 tatsächlich eingesetzt wurde, allerdings lassen Daten aus den</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jan Beyer-Westendorf für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Seite, Zeile		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien indirekt Rückschlüsse zu: In der Annexa-4-Studie wurden im Zeitraum April 2015 bis Mai 2018 weltweit an 63 Zentren insgesamt lediglich 352 Patienten eingeschlossen - also selbst an spezialisierten Zentren mit Erfahrung in Notfallstudien und Verfügbarkeit des Antidots weniger als 2 Patienten /Jahr (Conolly et al).</p> <p>Gleichermaßen wurden in der aktuell an 22 Zentren in Deutschland laufenden Annexa-I-Studie wurden bisher in ca. 9 Monaten seit Studienbeginn nur 18 Patienten eingeschlossen (Studien-Newsletter der Annexa-I-Studie). Diese Zahlen bestätigen aus Sicht der DGA, dass für Deutschland eine Anwendung in 4000-27000 Fällen pro Jahr eine drastische Überschätzung durch den pU darstellt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die DGA regt daher an, für das Verfahren zur Nutzenbewertung von Andexanet alfa sowohl seitens des pU als auch seitens des G-BA die Fallzahlprognose erheblich zu reduzieren.</b></p> <p><b>Sollte der G-BA die bisherig angesetzte „zweckmäßige Vergleichstherapie“ trotz der geschilderten Bedenken im Verfahren weiter verwenden, wäre es konsequent und aus Sicht der DGA empfehlenswert, dann auch die Fallzahlschätzung für den zukünftigen Einsatz von Andexanet alfa anhand der Anwendungszahlen von Prothrombinkonzentraten bei akuten Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban in der Vergangenheit vor Verfügbarkeit von Andexanet alfa heranzuziehen.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) AWMF S3 – Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung AWMF Register-Nr. 012/019; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-019I\\_S3\\_Polytrauma\\_Schwerverletzten-Behandlung\\_2017-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019I_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf)
- 2) AWMF-Leitlinie „Subarachnoidalblutung (SAB)“; AWMF-Register Nr. 030/07; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-073I\\_S1\\_Subarachnoidalblutung\\_2012\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073I_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf)
- 3) AWMF-Leitlinie „Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“; AWMF-Register Nr. 008/001; [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-001I\\_S2e\\_Schaedelhirntrauma\\_SHT\\_Erwachsene\\_2016-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001I_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf)
- 4) Fachinformation Beriplex; <https://www.beriplex.de/>
- 5) Dowlatshahi D et al.; Stroke. 2012;43:1812-1817
- 6) Gerner ST et al.; Stroke. 2019;50:1392-1402. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023492.
- 7) Gerner ST et al.; ANN NEUROL 2018;83:186–196
- 8) Werth S et al.; Am J Cardiovasc Drugs (2015) 15:235–242
- 9) Beyer-Westendorf J et al.; Blood. 2014;124(6):955-962
- 10) Connolly S et al.; N Engl J Med 2019; 380:1326-1335

## 5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA und Pfizer Pharma GbmH

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Andexanet Alfa (Ondexxya®) Nutzenbewertung A19-76 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2019-09-01-D-487
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29, 80636 München Pfizer Pharma GmbH Linkstraße 10, 10785 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Seit dem 26.4.2019 ist Andexanet Alfa zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfolgte am 02.12.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für die bewertete Population ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) und Pfizer möchten die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Andexanet Alfa Stellung zu nehmen. Da Andexanet Alfa ein Antidot zum Produkt Apixaban (Eliquis®) darstellt, betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Andexanet Alfa BMS und Pfizer [3].</p>	
<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im zugelassenen Anwendungsgebiet liegen keine Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für Andexanet Alfa vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für den Nachweis des Zusatznutzens daher wie für die Arzneimittel-Zulassung die Ergebnisse der einarmigen Studie ANNEXA-4 vor. Das Institut für Qualität und</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verweist darauf, dass ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert werden (Ausnahme: dramatische Effekte) [2]. In der Konsequenz wäre die Ableitung eines Zusatznutzens aus einarmigen Studien auf Basis dieser Kriterien kaum möglich.</p> <p>Die EMA hingegen sieht die Möglichkeit, das Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Basis dieser Datenlage, wenn auch nur vorläufig, zu bewerten. Dieses Arzneimittel zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung (lebensbedrohliche oder nicht kontrollierbare Blutungen) mit hohem medizinischen Bedarf wurde daher unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass die EMA und die Europäische Kommission dieses Arzneimittel den Patienten nicht vorenthalten möchten, aber dass sie vor einer endgültigen Zulassung weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwarten: „...given the assumed mechanism of action, the reversal data in healthy volunteers, the available data in bleeding patients (ANNEXA-4) and the high unmet medical need the CHMP agreed that the benefit of andexanet outweighs its risks but that further data would still need to be provided postauthorisation“ [1,4,7].</p> <p>Die Bewertung von Andexanet Alfa führte vor oben dargestelltem Hintergrund zu einer Zulassung unter der Auflage, Daten aus weiteren klinischen Studien vorzulegen, vor allem die Daten aus der randomisierten klinischen Studie (RCT) 18-513 (bis spätestens Ende Juni 2023). In Studie 18-513 wird eine Behandlung mit Andexanet Alfa mit der derzeit üblichen Standardversorgung bei Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden, verglichen [1,4].</p> <p>Für beide Fragestellungen – die der Arzneimittel-Zulassung und die der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>frühen Nutzenbewertung – ist die größtmögliche Evidenzbasis vorzulegen. Es sollte jedoch eine Berücksichtigung der Besonderheit des jeweiligen Therapiegebietes erfolgen. Im vorliegenden Indikationsgebiet (insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen) besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Auf Grund dessen ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die geringe Datenbasis, welche der Hersteller einreicht, als bestverfügbare Evidenz einzuordnen und gemäß der Forderung in § 35a Abs. 1 SGB V, § 5 Abs. 5, § 7 Abs. 2 AMNutzenV - Beachtung der internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin und somit Heranziehen der nächstbesten Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens - zu beachten [5,6].</p> <p>Die Auflage zur Nachreichung von Daten im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ stellt auch für die frühe Nutzenbewertung in Form einer Befristung eine angemessene Option zur Validierung und Ergänzung der derzeit vorliegenden Ergebnisse dar. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit die Datenqualität durch eine differenzierte Bewertung in den Dimensionen Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens entsprechend zu würdigen und damit von einem kategorisch vergebenem, nicht nachgewiesenen Zusatznutzen abzusehen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Berücksichtigung der vorliegenden Daten im Sinne der bestverfügbaren Evidenz sowie Befristung und Abstufung von Ergebnissicherheit und Zusatznutzenausmaß anstatt einer kategorisch nicht nachgewiesener Zusatznutzenbewertung.</p>	<p>Für Andexanet alfa liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Andexanet alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA / Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)

## Literaturverzeichnis

1. EMA. Ondexxya® Product Information [online]. 04.2019. [Aufgerufen am 20.12.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf).
2. IQWiG. Andexanet Alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Aufgerufen am 17.12.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3247/2019-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Andexanet-alfa\\_D-487.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3247/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Andexanet-alfa_D-487.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb (BMS) / Pfizer. Fachinformation Eliquis® [online]. 10.2019. [Aufgerufen am 17.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021995> und <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>.
4. EMA. European Public Assessment Report [online]. 06.2019. [Aufgerufen am 17.12.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf)
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. [online]. [Aufgerufen am 17.12.2019]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/__35a.html)
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. [Aufgerufen am 17.12.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>.
7. Europäische Kommission. Ondexxya - Annex IIB zur Entscheidung der Europäischen Kommission [online]. 04.2019. [Aufgerufen am 20.12.2019]. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144471/anx\\_144471\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144471/anx_144471_de.pdf).

## 5.6 Stellungnahme der Fachgesellschaften DGK, DSG, GTH, DGN und DGIM

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Andexanet alfa - 2019-09-01-D-487 Handelsname: Ondexxya®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</i> <i>Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG)</i> <i>Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Einleitung</b></p> <p>Andexanet Alfa ist ein rekombinanter humaner modifizierter Faktor X mit der Fähigkeit zur Bindung an direkte und indirekte Faktor-X-Inhibitoren, so dass er diese Antikoagulantien kompetitiv aus der Bindungsstelle am physiologischen Faktor X verdrängt. Daten verschiedener Studien zeigten die dosisabhängige, antagonisierende Wirkung auf Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban bei Bolusgabe, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion.[1-4] Sie führten im Mai 2018 zur Zulassung durch die FDA und im April 2019 zur Zulassung durch die EMA. Die Anwendung ist aufgrund der Datenlage nur zur Antagonisierung von Rivaroxaban und Apixaban bei lebensbedrohlichen oder nicht kontrollierbaren Blutungen zugelassen worden.</p>	
<p>Schwere Blutungen können in unterschiedlichen Körperregionen auftreten und sind dadurch in ihrem klinischen Bild und der blutungsassoziierten Mortalität sehr unterschiedlich. Auch die Volumina des Blutverlustes sind sehr unterschiedlich: So kann es bei einer oberen gastrointestinalen Blutung zu einem sehr großen Blutverlust von 1-2 Litern innerhalb kurzer Zeit kommen, während bei intracerebralen Blutungen schon ein vergleichsweise sehr niedriges Hämatomvolumen von nur 60 ml Blut zu schweren Hirnschäden und zu hoher blutungsassoziiertes Mortalität führen kann. Entsprechend können die</p>	

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu ergreifenden Maßnahmen zur Stillung der Blutung je nach Blutungstyp ganz unterschiedlich sein:	
<p>Bei großen Blutverlusten, die meist zu einer Verbrauchs- und/oder Verlustkoagulopathie führen, ist sehr häufig ein Ersatz der durch die Blutung abgesunkenen Gerinnungsfaktoren, wie z.B. Fibrinogen, erforderlich, um die Blutung wirksam zu stillen. In diesen Situationen kann z.B. neben der Gabe von Erythrozytenkonzentraten die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) oder Prothrombin-Konzentrat (PPSB, als Ersatz für den Faktorenverlust) hilfreich und notwendig sein. Darüber hinaus können bei gastrointestinalen Blutungen lokale Blutstillungsmaßnahmen wie z.B. Unterspritzen der gastrointestinalen Blutungsquelle oder ein Clippen erfolgreich zur raschen Blutstillung beitragen. Allerdings handelt es sich gar nicht so selten bei diesen Blutungen unter Antikoagulantien um diffuse intestinale Blutungen, die dann einer gezielten endoskopischen Therapie sehr viel schlechter zugänglich sind. Ein Antagonisieren der Wirkung des jeweiligen Antikoagulans ist daher in schwierigen Situationen wünschenswert, insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen mit Schockgeschehen oder auch bei einem diffusen Bauchtrauma.</p>	
<p>Bei Hirnblutungen, die unter Antikoagulantien auftreten, ist dagegen vor Allem die Restkonzentration des jeweiligen Antikoagulans zum Zeitpunkt der zerebralen Blutung wesentlich, da diese zu einer klinisch relevanten Hämatomzunahme führen kann, wenn keine Antagonisierung möglich ist. Hier steht die sofortige Antagonisierung des Antikoagulans daher ganz im Vordergrund, um ein besseres funktionelles Ergebnis für den betroffenen Patienten zu erreichen.</p>	

*Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abgesehen von der klinischen Dringlichkeit sind intrazerebrale Blutungen (ICB) besonders geeignet, die Wirkung von Antihämorrhagika zu untersuchen, weil sie sich mittels bildgebender Methoden (zerebral Computertomographie (CCT), zerebrale Kernspintomographie (cMRT) genau lokalisieren lassen und die Hämatomvolumina und mithin auch ihre Veränderungen mit diesen Methoden exakt bestimmt werden können.</p>	

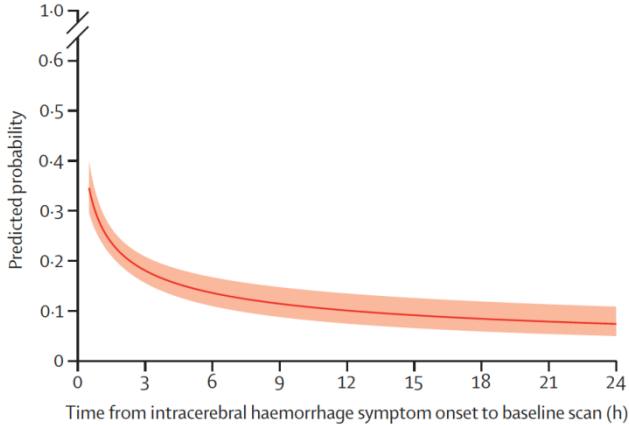


## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>2. Problematik intrazerebraler Blutungen unter Antikoagulation mit nicht-Vitamin-K-assoziierten oralen Antikoagulantien</b></p> <p>Intrazerebrale Blutungen (ICB) sind lebensbedrohlich und häufig nicht beherrschbar. Die Sterblichkeit von ICBs unter Therapie mit nicht-Vitamin-K-assoziierten oralen Antikoagulantien (NOAK) innerhalb von 30 Tagen lag in Post-hoc-Analysen der Zulassungsstudien zur Prophylaxe von NOAKs bei Vorhofflimmern bei 52% (Dabigatran) und 53% (Rivaroxaban).[5,6]</p>	
	<p>Der Grund für die hohe Sterblichkeit von Hirnblutungen ist die Nachblutung bzw. die Blutvolumenzunahme.[7] Der Nachweis einer klinischen Wirkung der Prävention oder Verringerung der Blutvolumenzunahme durch Einsatz von Antihämorrhagika konnte in randomisiert kontrollierten Studien (RCT) bisher nicht erbracht werden. Ein wesentlicher Grund liegt in dem Zusammenhang zwischen der Zeit seit Auftreten einer Blutung und der Wahrscheinlichkeit der Blutvolumenzunahme (Abbildung 1). Demnach beträgt das optimale Behandlungsintervall für Antihämorrhagika 2,5 Stunden bei spontanen Hirnblutungen,[8] und dauert bei Hirnblutungen unter Antikoagulantien bis zur Normalisierung der Gerinnung an.[9]</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Dies wurde erst kürzlich in der Untersuchung von Gerner und Mitarbeiter erneut sowohl für Vitamin-K-Antagonisten assoziierte ICBs als auch für NOAK-ICBs gezeigt: Patienten mit klinisch relevanter Antikoagulation zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnblutung wiesen eine signifikant höhere Rate an Blutvolumenzunahmen auf.[10]</p>	
	 <p>Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Zeit seit Auftreten einer Hirnblutung und der Wahrscheinlichkeit einer Blutvolumenzunahme bei spontanen Hirnblutungen nach [8]</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Das Ausmaß der Blutvolumenzunahme hängt außerdem von der Größe des initialen Blutvolumens ab (Abbildung 2): Kleine Blutungen (z.B. 12,5 ml) haben eine kleine Nachblutungswahrscheinlichkeit (ca. 18%), größere Hirnblutungen (z.B. 50 ml) haben eine größere Nachblutungswahrscheinlichkeit (knapp 40%).[8]</p>	

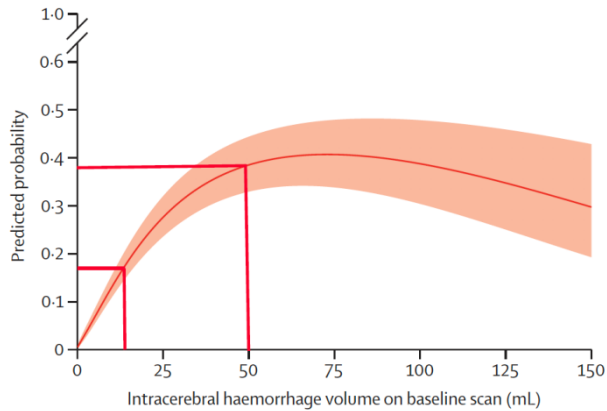


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Blutvolumen bei Aufnahme und Wahrscheinlichkeit einer Blutvolumenzunahme bei spontanen Hirnblutungen nach [8]

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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 style="text-align: center;"><b>3. Antihämorrhagika bei Hirnblutungen unter Faktor Xa-Inhibitoren</b></p> <p>Die Europäische Schlaganfallorganisation (ESO) veröffentlichte im Mai 2019 die evidenz-basierte Leitlinie zur Behandlung von Hirnblutungen unter oralen Antikoagulantien.[11] Grundlage der Leitlinie bildet eine systematische Literatursuche und Auswertung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group.[12] Als Datenbasis dienten MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and the COCHRANE. Die Suche erstreckte sich über den Zeitraum von 1972 bis 17.10.2017. Es wurden 3 PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome)-Fragen formuliert, die auf die Wirkung von Placebo, PPSB, FFP und Andexanet alfa bei Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren abzielten.</p>	
	<p>Es fanden sich keine RCTs. Die auswertbaren Beobachtungsstudien untersuchten die Wirkung von PPSB und Andexanet alfa. Auswertbare Daten zum Einsatz von FFP, rekombinantem Faktor VII (rFVIIa) oder Tranexamsäure (TXA) zur Antagonisierung von Faktor-Xa-Hemmern bei NOAK-assoziierten Hirnblutungen lagen nicht vor.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>4. Studien</b></p> <p><b>4.1 PPSB-Studien</b></p> <p>In einer retrospektiven Kohortenanalyse von Gerner et al. fand sich bei insgesamt 146 Patienten mit NOAK-ICB kein Effekt von PPSB auf eine reduzierte Rate einer Hämatomvolumenzunahme (definiert als Volumenzunahme von &gt;33%).[13] In einer retrospektiven Untersuchung von 61 Patienten mit NOAK-ICB fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt auf die Hämatomvolumenzunahme bei Patienten, die mit PPSB behandelt worden waren (43% der mit PPSB behandelten Patienten versus 29% der nicht mit PPSB behandelten Patienten, p=0,53).[14]</p>	
	<p>Majeed und Mitarbeiter untersuchten 84 Patienten, die PPSB (1500-2000 U) zur Aufhebung des Effektes von Rivaroxaban oder Apixaban bei „major bleedings“ erhalten hatten, darunter 59 Patienten mit ICB. Ein „effektive“ Wirkung fand sich bei 58 (69.1%) Patienten.[15] Die meisten Patienten mit ineffektiver PPSB-Wirkung hatten eine ICB. Allerdings waren die Definitionen einer effektiven Hämostase ungeeignet, um eine Aussage über die Wirkung von PPSB treffen zu können („24 hour-CT if available, need for surgical intervention, change of neurological status“).</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Schulman und Mitarbeiter fanden bei 36 ICB-Patienten bei Behandlung mit PPSB (2000 U) eine „gute“ Hämostase bei 67% der behandelten Patienten (definiert als < 20% Hämatomvolumenzunahme und/oder neurologische Verbesserung innerhalb von 12 Stunden oder Stabilisierung der klinischen Situation nach Gabe von PPSB nach vorheriger Verschlechterung).[16]	
	Allerdings handelte es sich bei diesen beiden Studien um einarmige Kohortenstudien, die nur Patienten eingeschlossen hatten, die PPSB erhalten hatten. Eine Vergleichsgruppe ohne Behandlung mit PPSB fehlt in diesen Untersuchungen, so dass keine Aussage über die tatsächliche hämostatische Effektivität von PPSB-Konzentraten in dieser lebensbedrohlichen Situation gemacht werden kann.	
	<p><b>4.2 Andexanet alfa-Studien</b></p> <p>In die Studie mit Andexanet Alfa - a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors (ANNEXA-4) - wurden 352 Patienten mit schweren Blutungen eingeschlossen.[4] Bei ANNEXA-4 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, prospektive Untersuchung. Intrakranielle Blutungen traten in 64 % der Fälle auf, während 26 % der eingeschlossenen Patienten unter gastrointestinalen Blutungen litten Die Patienten wurden innerhalb von 18 Stunden nach Einnahme eines Faktor-X-Inhibitors</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	eingeschlossen.	
	Alle Patienten erhielten einen Bolus von Andexanet Alfa, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, wobei Patienten mit einer länger als 7 Stunden zurückliegenden Rivaroxabangabe und Apixaban-Patienten 400 mg Bolus über 15 Minuten erhielten, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion mit einer Gesamtdosis von 480 mg. Bei Patienten, die Enoxaparin, Edoxaban oder Rivaroxaban innerhalb von 7 Stunden vor Bolusgabe erhalten hatten oder bei denen die letzte Einnahme nicht bekannt war, wurde ein Bolus von 800 mg über 30 Minuten appliziert gefolgt von einer 2-stündigen Infusion von 960 mg. Die Patienten wiesen ein mittleres Alter von 77 Jahren auf.	
	Die mediane Anti-Faktor Xa-Aktivität nahm nach Gabe des Antidots um 92 % bei Apixaban-behandelten Patienten ab und um ebenfalls 92 % bei den Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt worden waren.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Der hämostatische Effekt bei intrakraniellen Blutungen wurde wie folgt definiert: Als „exzellenter“ hämostatischer Effekt war eine Blutvolumenzunahme um weniger oder gleich $\leq 20\%$ des Ausgangsvolumens, und als „guter“ hämostatischer Effekt eine Blutvolumenzunahme zwischen 20% und 30% definiert worden (Supplement, Seite 11).[4] Eine Blutvolumenzunahme um mehr als 35% des Ausgangsvolumens wurde als „schlecht“ („poor“) definiert.	
	Exzellente oder gute Hämostase wurde bei 82 % der beurteilbaren Patienten nach 12 Stunden erreicht. Die 30-Tage In Hospital Mortalitätsrate lag bei 14 %. Thrombotische Ereignisse traten bei jedem 10. der behandelten Patienten auf.	
	Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen war die Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bzgl. der hämostatischen Effektivität bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen moderat prädiktiv, während sie in der Gesamtpopulation mit schweren Blutungen nicht prädiktiv war.	



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Bei 171 der 227 intrakraniellen Blutungen handelte es sich um intrazerebrale Blutungen in der „Efficacy Population“. 66 (37%) dieser Patienten hatten bei Aufnahme ein Volumen von 10 ml oder weniger, und 38 (21%) ein Volumen von 11 bis 60 ml (73 (41%) > 60 ml). Ein exzellenter oder guter hämostatischer Effekt entsprechend einer Hämatomzunahme um weniger als 21% oder um 21% bis 30 % fand sich bei 80% der Patienten.	
	Eine Fortsetzung der Studie wird derzeit in Deutschland und Japan durchgeführt, um mehr Erfahrungen mit Patienten zu sammeln, die Edoxaban erhalten. Darüber hinaus ist vor kurzem eine randomisierte offene Studie auf Veranlassung durch die FDA begonnen worden, bei der bei mit Faktor Xa Inhibitoren behandelten Patienten mit intrazerebralen Blutungen die Gabe von Andexanet Alfa mit der üblichen Behandlung ohne Verwendung des spezifischen Antidots verglichen wird (ANNEXA-I-Studie, ClinicalTrials.gov Nummer: NCT 03661528).	
	<p><b>5. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Sterblichkeit von Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Inhibitoren ist ebenso hoch wie bei anderen oralen Antikoagulantien und liegt bei etwa 50% innerhalb von 3 Monaten. Der wesentliche Faktor der</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	hohen Sterblichkeit ist die intrazerebrale Hämatomvolumenzunahme.	
	Andexanet alfa ist bislang das einzige prospektiv untersuchte Antihämorrhagikum, das zu einer nachweisbaren Reduktion der Blutvolumenzunahme bei Hirnblutungen unter Faktor-Xa-Hemmern führte. Thrombotische Ereignisse wurden bei jedem 10. behandelten Patienten bei allerdings aufgehobener Thromboseprophylaxe beobachtet.	
	Derzeit liegen keine prospektiven Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit eines anderen Antihämorrhagikums vor.	
	Therapeutische Alternativen werden derzeit in der ANNEXA-I-Studie untersucht.	
	Vor diesem Hintergrund sollte Andexanet alfa aus Sicht der <b>Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), sowie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), ein möglicher derzeit nicht</b>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.(DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	<b>quantifizierbarer Zusatznutzen bei Hirnblutungen unter direkten Faktor-Xa-Hemmern zugesprochen werden,</b> bis Ergebnisse aus der ANNEXA-I-Studie vorliegen.	

## Literaturverzeichnis

1. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom J, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141 [DOI: 10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887)
2. Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet Alfa for Factor Xa Inhibitor Reversal. *N Engl J Med* 2016;375:2499-2500 [DOI:10.1056/NEJMc1613270](https://doi.org/10.1056/NEJMc1613270)
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424 [DOI: 10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335 [DOI: 10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051)
5. Hart RG, Diener H-C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran - The RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-1517 [DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.650614](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.650614)
6. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014;45:1304-1312 [DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004506](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004506)
7. Broderick J, Brott T, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993 [DOI: 10.1161/01.str.24.7.987](https://doi.org/10.1161/01.str.24.7.987)
8. Al-Shahi Salman R, Steiner T. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurology* 2018 [DOI: 10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30253-9)
9. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63:1059-1064 [DOI: 10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83)
10. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1392-1402 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023492>
11. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, et al. European Stroke Organisation's Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in acute Intracerebral Hemorrhage. *Eur Stroke J* 2019;published 15.5.2019:2396987319849763 <https://doi.org/10.1177/2396987319849763>
12. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE Handbook. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, 2013
13. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrates administration and hematoma enlargement in NOAC-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018;83:186-196 [DOI: 10.1002/ana.25134](https://doi.org/10.1002/ana.25134)
14. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA neurology* 2015;73:1-10 [DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3682](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3682)
15. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-1712 [DOI: 10.1182/blood-2017-05-782060](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-782060)

16. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018;118:842-851 [DOI: 10.1055/s-0038-1636541](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636541)

## 5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Andexanet alfa (Ondexxya®) von Portola Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Andexanet alfa ist zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist. Das Arzneimittel wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen („conditional approval“).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte einarmige zulassungsbegründende Studie stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein.</p>	
<p><b>Best verfügbare Evidenz in einer besonderen Therapiesituation ist zu berücksichtigen</b></p> <p>Andexanet alfa ist die erste zugelassene spezifische Therapieoption im Anwendungsgebiet mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf. Aufgrund dieser besonderen Therapie- und Evidenzsituation wurde das</p>	<p>Im Rahmen der bedingten Zulassung von Andexanet alfa wurde der pharmazeutische Unternehmer seitens der europäischen Zulassungsbehörde verpflichtet, direkt vergleichende Daten von Andexanet alfa gegenüber der derzeit üblichen Standardversorgung bis zum 30. Juni 2023 vorzulegen.</p> <p>Gemäß dieser Auflage der EMA ist im Jahr 2019 eine randomisierte</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel unter Auflagen zugelassen („conditional approval“). Der Zusatznutzen wird vom Hersteller auf Grundlage der zulassungsbegründenden einarmigen Studie abgeleitet. Nach Auffassung des vfa ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation die einarmige Studie im Sinne der best verfügbaren Evidenz in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>kontrollierte Studie gestartet, in der Andexanet alfa gegenüber der Standardversorgung bei Patienten verglichen wird, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt werden und intrakranielle Blutungen erleiden (<i>Studie 18-513</i>). Die Studie wird voraussichtlich 2023 abgeschlossen sein.</p> <p>Der Beschluss ist befristet bis 1. November 2023.</p>



### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### Literatur:

## 5.8 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Andexanet alfa (Ondexxya®)
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das erste Verfahren zum Einsatz von Andexanet alfa (Ondexxya®). Andexanet alfa ist zugelassen zur Therapie lebensbedrohlicher oder unkontrollierbarer Blutungen unter Antikoagulation mit Apixaban oder Rivaroxaban. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und dem Stand der Versorgung in Deutschland.</li> <li>- Basis der frühen Nutzenbewertung und des Dossiers ist ANNEXA-4, eine internationale, multizentrische, offene, nicht-randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Andexanet alfa..</li> <li>- Die intravenöse Gabe von Andexanet alfa führt bei Patienten mit unkontrollierten, lebensbedrohlichen Blutungen unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban zur raschen</li> </ul>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
keine	eine optimierte Standardtherapie der lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und zum Erreichen einer effektiven Hämostase. Entscheidend für die Bewertung von Andexanet alfa ist die klinische Wirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere Nebenwirkungen sind thrombotische Ereignisse, sie traten bei 10% der Patienten auf.</li> </ul> <p>Andexanet alfa ist ein wichtiges Arzneimittel zur Beherrschung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patienten unter Antikoagulation mit FXa-Inhibitoren. Ob es einer optimalen, supportiven Strategie mit Gabe von Prothrombinkonzentraten überlegen ist, ist angesichts der bisher vorliegenden Daten nicht bewertbar. Auch Hinweise aus Fallserien zur Wirksamkeit der PPSB-Gabe lassen diese Frage offen. Ergebnisse der jetzt laufenden Phase-III-Studie können diese Fragen beantworten.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Einführung und Zulassung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) haben in den letzten 10 Jahren die Prophylaxe und Therapie venöser Thrombembolien verändert. Bei Patienten mit venösen Thrombembolien einschl. Lungenembolien und bei Patienten mit Vorhofflimmern sind sie mindestens so wirksam wie die bisher eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten (VKA), in der Mehrzahl der großen randomisierten Studien waren sie wirksam und sicher. Für die Patienten sind sie komfortabler aufgrund der oralen Applikation und der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Laborkontrollen, wenn eine normale oder nur mäßig eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt.</p> <p>Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung werden Inhibitoren von Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) sowie von Thrombin (Dabigatran) unterschieden.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Gefürchtete Nebenwirkung jeder Antikoagulation sind unkontrollierte Blutungen. Insgesamt treten schwere und lebensbedrohliche unter DOAK seltener als unter VKA auf [1]. In einer systematischen Übersicht von 12 randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit venösen Thrombembolien (n = 7) und Vorhofflimmern (n = 5) wurde das Risiko intrazerebraler Blutungen unter DOAK um &gt;50% gegenüber VKA reduziert [2], siehe Tabelle 2.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																											
<p><b>Tabelle 2: Blutungsrisiko unter DOAK im Vergleich mit VKA [1]</b></p>																																																																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study (anticoagulant tested)</th> <th>Publication year</th> <th>Indication for anticoagulation</th> <th>Age of patients on DOAK/VKA</th> <th>Major bleeding HR (95% CI)</th> <th>Intracranial bleeding HR (95% CI)</th> <th>Major GI bleeding HR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RE-COVER (dabigatran) [75]</td> <td>2009</td> <td>Proximal DVT or PE</td> <td>55.0 ± 15.8/54.4 ± 16.2</td> <td>0.83 (0.46–1.49)</td> <td>0.14 (0.01–2.74)</td> <td>1.79 (0.60–5.32)</td> </tr> <tr> <td>RE-LY (dabigatran) [2]</td> <td>2009</td> <td>AF, ≥ 1 risk factor</td> <td>71.4 ± 8.6/71.6 ± 8.6</td> <td>0.88 (0.78–0.98)</td> <td>0.37 (0.27–0.50)</td> <td>1.30 (1.07–1.56)</td> </tr> <tr> <td>RE-MEDY (dabigatran) [76]</td> <td>2013</td> <td>Proximal DVT or PE</td> <td>55.4 ± 15.0/53.9 ± 15.3</td> <td>0.52 (0.27–1.01)</td> <td>0.50 (0.09–2.72)</td> <td>0.62 (0.20–1.90)</td> </tr> <tr> <td>RE-COVER II (dabigatran) [10]</td> <td>2014</td> <td>Proximal DVT or PE</td> <td>54.7 ± 16.2/55.1 ± 16.3</td> <td>0.69 (0.36–1.32)</td> <td>1.01 (0.14–7.14)</td> <td>0.60 (0.22–1.66)</td> </tr> <tr> <td>ROCKET AF (rivaroxaban) [4]</td> <td>2011</td> <td>Non-valvular AF, CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2</td> <td>73 (65–78)†/73 (65–78)†</td> <td>0.87 (0.52–1.45)</td> <td>0.66 (0.47–0.92)</td> <td>1.46 (1.19–1.78)</td> </tr> <tr> <td>EINSTEIN-PE (rivaroxaban) [77]</td> <td>2012</td> <td>Acute PE</td> <td>57.9 ± 7.3/57.5 ± 7.2</td> <td>0.50 (0.31–0.80)</td> <td>0.25 (0.07–0.88)</td> <td>Not reported</td> </tr> <tr> <td>J-ROCKET AF (rivaroxaban) [78]</td> <td>2012</td> <td>Non-valvular AF, ≥ 2 risk factors</td> <td>71.0 (34–89)†/71.2 (43–90)†</td> <td>0.87 (0.52–1.45)</td> <td>0.50 (0.17–1.45)</td> <td>0.50 (0.19–1.32)</td> </tr> <tr> <td>EINSTEIN-DVT (rivaroxaban) [79]</td> <td>2010</td> <td>Proximal DVT without symptomatic PE</td> <td>55.8 ± 16.4/56.4 ± 16.3</td> <td>0.70 (0.35–1.28)</td> <td>1.00 (0.14–7.06)</td> <td>0.57 (0.30–1.08)</td> </tr> <tr> <td>ARISTOTLE (apixaban) [5]</td> <td>2011</td> <td>AF, ≥ 1 risk factor</td> <td>70(63-76)†/ 70(63-76)†</td> <td>0.70 (0.61–0.81)</td> <td>0.42 (0.31–0.59)</td> <td>0.88 (0.65–1.14)</td> </tr> <tr> <td>AMPLIFY (apixaban) [7]</td> <td>2013</td> <td>Proximal DVT or PE</td> <td>57.2 ± 16/56.7 ± 16</td> <td>0.31 (0.17–0.55)</td> <td>0.50 (0.13–2.01)</td> <td>0.39 (0.16–0.93)</td> </tr> <tr> <td>ENGAGE-AF-TIMI-48 (edoxaban) [6]</td> <td>2013</td> <td>AF, CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2</td> <td>72 (64–78)†/72 (64–78)†</td> <td>0.64 (0.57–0.72)</td> <td>0.39 (0.30–0.50)</td> <td>0.95 (0.80–1.13)</td> </tr> <tr> <td>HOKUSAI-VTE (edoxaban) [8]</td> <td>2013</td> <td>Proximal DVT or PE</td> <td>55.7 ± 16.3/55.9 ± 16.2</td> <td>0.85 (0.60–1.21)</td> <td>0.28 (0.10–0.75)</td> <td>Not reported</td> </tr> </tbody> </table>		Study (anticoagulant tested)	Publication year	Indication for anticoagulation	Age of patients on DOAK/VKA	Major bleeding HR (95% CI)	Intracranial bleeding HR (95% CI)	Major GI bleeding HR (95% CI)	RE-COVER (dabigatran) [75]	2009	Proximal DVT or PE	55.0 ± 15.8/54.4 ± 16.2	0.83 (0.46–1.49)	0.14 (0.01–2.74)	1.79 (0.60–5.32)	RE-LY (dabigatran) [2]	2009	AF, ≥ 1 risk factor	71.4 ± 8.6/71.6 ± 8.6	0.88 (0.78–0.98)	0.37 (0.27–0.50)	1.30 (1.07–1.56)	RE-MEDY (dabigatran) [76]	2013	Proximal DVT or PE	55.4 ± 15.0/53.9 ± 15.3	0.52 (0.27–1.01)	0.50 (0.09–2.72)	0.62 (0.20–1.90)	RE-COVER II (dabigatran) [10]	2014	Proximal DVT or PE	54.7 ± 16.2/55.1 ± 16.3	0.69 (0.36–1.32)	1.01 (0.14–7.14)	0.60 (0.22–1.66)	ROCKET AF (rivaroxaban) [4]	2011	Non-valvular AF, CHADS <sub>2</sub> score ≥ 2	73 (65–78)†/73 (65–78)†	0.87 (0.52–1.45)	0.66 (0.47–0.92)	1.46 (1.19–1.78)	EINSTEIN-PE (rivaroxaban) [77]	2012	Acute PE	57.9 ± 7.3/57.5 ± 7.2	0.50 (0.31–0.80)	0.25 (0.07–0.88)	Not reported	J-ROCKET AF (rivaroxaban) [78]	2012	Non-valvular AF, ≥ 2 risk factors	71.0 (34–89)†/71.2 (43–90)†	0.87 (0.52–1.45)	0.50 (0.17–1.45)	0.50 (0.19–1.32)	EINSTEIN-DVT (rivaroxaban) [79]	2010	Proximal DVT without symptomatic PE	55.8 ± 16.4/56.4 ± 16.3	0.70 (0.35–1.28)	1.00 (0.14–7.06)	0.57 (0.30–1.08)	ARISTOTLE (apixaban) [5]	2011	AF, ≥ 1 risk factor	70(63-76)†/ 70(63-76)†	0.70 (0.61–0.81)	0.42 (0.31–0.59)	0.88 (0.65–1.14)	AMPLIFY (apixaban) [7]	2013	Proximal DVT or PE	57.2 ± 16/56.7 ± 16	0.31 (0.17–0.55)	0.50 (0.13–2.01)	0.39 (0.16–0.93)	ENGAGE-AF-TIMI-48 (edoxaban) [6]	2013	AF, CHADS <sub>2</sub> score ≥ 2	72 (64–78)†/72 (64–78)†	0.64 (0.57–0.72)	0.39 (0.30–0.50)	0.95 (0.80–1.13)	HOKUSAI-VTE (edoxaban) [8]	2013	Proximal DVT or PE	55.7 ± 16.3/55.9 ± 16.2	0.85 (0.60–1.21)	0.28 (0.10–0.75)	Not reported
Study (anticoagulant tested)	Publication year	Indication for anticoagulation	Age of patients on DOAK/VKA	Major bleeding HR (95% CI)	Intracranial bleeding HR (95% CI)	Major GI bleeding HR (95% CI)																																																																																						
RE-COVER (dabigatran) [75]	2009	Proximal DVT or PE	55.0 ± 15.8/54.4 ± 16.2	0.83 (0.46–1.49)	0.14 (0.01–2.74)	1.79 (0.60–5.32)																																																																																						
RE-LY (dabigatran) [2]	2009	AF, ≥ 1 risk factor	71.4 ± 8.6/71.6 ± 8.6	0.88 (0.78–0.98)	0.37 (0.27–0.50)	1.30 (1.07–1.56)																																																																																						
RE-MEDY (dabigatran) [76]	2013	Proximal DVT or PE	55.4 ± 15.0/53.9 ± 15.3	0.52 (0.27–1.01)	0.50 (0.09–2.72)	0.62 (0.20–1.90)																																																																																						
RE-COVER II (dabigatran) [10]	2014	Proximal DVT or PE	54.7 ± 16.2/55.1 ± 16.3	0.69 (0.36–1.32)	1.01 (0.14–7.14)	0.60 (0.22–1.66)																																																																																						
ROCKET AF (rivaroxaban) [4]	2011	Non-valvular AF, CHADS <sub>2</sub> score ≥ 2	73 (65–78)†/73 (65–78)†	0.87 (0.52–1.45)	0.66 (0.47–0.92)	1.46 (1.19–1.78)																																																																																						
EINSTEIN-PE (rivaroxaban) [77]	2012	Acute PE	57.9 ± 7.3/57.5 ± 7.2	0.50 (0.31–0.80)	0.25 (0.07–0.88)	Not reported																																																																																						
J-ROCKET AF (rivaroxaban) [78]	2012	Non-valvular AF, ≥ 2 risk factors	71.0 (34–89)†/71.2 (43–90)†	0.87 (0.52–1.45)	0.50 (0.17–1.45)	0.50 (0.19–1.32)																																																																																						
EINSTEIN-DVT (rivaroxaban) [79]	2010	Proximal DVT without symptomatic PE	55.8 ± 16.4/56.4 ± 16.3	0.70 (0.35–1.28)	1.00 (0.14–7.06)	0.57 (0.30–1.08)																																																																																						
ARISTOTLE (apixaban) [5]	2011	AF, ≥ 1 risk factor	70(63-76)†/ 70(63-76)†	0.70 (0.61–0.81)	0.42 (0.31–0.59)	0.88 (0.65–1.14)																																																																																						
AMPLIFY (apixaban) [7]	2013	Proximal DVT or PE	57.2 ± 16/56.7 ± 16	0.31 (0.17–0.55)	0.50 (0.13–2.01)	0.39 (0.16–0.93)																																																																																						
ENGAGE-AF-TIMI-48 (edoxaban) [6]	2013	AF, CHADS <sub>2</sub> score ≥ 2	72 (64–78)†/72 (64–78)†	0.64 (0.57–0.72)	0.39 (0.30–0.50)	0.95 (0.80–1.13)																																																																																						
HOKUSAI-VTE (edoxaban) [8]	2013	Proximal DVT or PE	55.7 ± 16.3/55.9 ± 16.2	0.85 (0.60–1.21)	0.28 (0.10–0.75)	Not reported																																																																																						
<p>†Median (minimum–maximum) AF — atrial fibrillation; CI — confidence interval; DVT — deep vein thrombosis; GI — gastrointestinal; HR — hazard ratio; PE — pulmonary embolism; VKA — vitamin K antagonist</p>																																																																																												
<p>Auch unter DOAK besteht das Risiko schwerer und unkontrollierbarer Blutungen. Beobachtungen aus der Versorgung zeigen, dass die eingesetzten Strategien bei Blutungen sehr unterschiedlich sind. Empfehlungen wurden von der EHRA regelmäßig den verfügbaren Möglichkeiten angepasst. Eingesetzt werden zusätzlich zu Methoden der lokalen Blutstillung, Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs wie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch Prothrombinkonzentrate. Das mittlere Alter der behandlungsbedürftigen Patienten mit kritischen Blutungen unter DOAK lag über 80 Jahre.</p> <p>Die Sorge vor lebensbedrohlichen Blutungen kann den Einsatz von DOAK begrenzen. Deshalb</p>																																																																																												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<p>werden auch spezifische Strategien zur Inaktivierung von DOAK entwickelt. Tabelle 3 zeigt den Status der Entwicklung und Zulassung von Antidoten.</p> <p><b>Tabelle 3: Spezifische Antidote gegen DOAK</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DOAK</th> <th rowspan="2">Antidot</th> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Wirkmechanismus</th> <th colspan="2">Zulassungsstatus</th> </tr> <tr> <th>FDA<sup>1</sup></th> <th>EMA<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dabigatran</td> <td>Idarucizumab</td> <td>Antikörper</td> <td>Irreversible und spezifische Bindung von Dabigatran</td> <td>Oktober 2015</td> <td>November 2015</td> </tr> <tr> <td>Apixaban</td> <td rowspan="3">Andexanet alfa</td> <td rowspan="3">modifizierter, rekombinanter FXa</td> <td rowspan="3">Kompetitive und reversible Bindung von FXa Inhibitoren, niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux</td> <td>Mai 2018</td> <td>April 2019</td> </tr> <tr> <td>Rivaroxaban</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Edoxaban</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>alle</td> <td>Ciraparantag</td> <td>L-Arginin mit Piperazin-Linker</td> <td>Bindung von FXa Inhibitoren, FIIa Inhibitoren und Heparin</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> FDA – Food and Drug Administration; <sup>2</sup> EMA – European Medicines Agency;</p> <p>Andexanet alfa ist eine rekombinante, inaktive Variante von FXa mit nahezu fehlender prokoagulatorischer Aktivität. Es bindet die direkten FXa-Inhibitoren kompetitiv und reversibel [3]. Andexanet alfa wird intravenös entweder niedrigdosiert als Kurzinfusion (Bolus) über 15 Minuten oder hochdosiert über 30 Minuten infundiert. Es schließt sich jeweils eine niedrig- bzw. hochdosierte Infusion von Andexanet alfa für 2 Stunden an. Durch die Bindung an Andexanet alfa stehen die FXa-Inhibitoren nicht frei im Plasma zur Verfügung, und können dadurch den natürlichen FXa nicht mehr</p>						DOAK	Antidot	Substanzklasse	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus		FDA <sup>1</sup>	EMA <sup>2</sup>	Dabigatran	Idarucizumab	Antikörper	Irreversible und spezifische Bindung von Dabigatran	Oktober 2015	November 2015	Apixaban	Andexanet alfa	modifizierter, rekombinanter FXa	Kompetitive und reversible Bindung von FXa Inhibitoren, niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux	Mai 2018	April 2019	Rivaroxaban			Edoxaban	-	-	alle	Ciraparantag	L-Arginin mit Piperazin-Linker	Bindung von FXa Inhibitoren, FIIa Inhibitoren und Heparin	-	-	
DOAK	Antidot	Substanzklasse	Wirkmechanismus	Zulassungsstatus																																		
				FDA <sup>1</sup>	EMA <sup>2</sup>																																	
Dabigatran	Idarucizumab	Antikörper	Irreversible und spezifische Bindung von Dabigatran	Oktober 2015	November 2015																																	
Apixaban	Andexanet alfa	modifizierter, rekombinanter FXa	Kompetitive und reversible Bindung von FXa Inhibitoren, niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux	Mai 2018	April 2019																																	
Rivaroxaban																																						
Edoxaban				-	-																																	
alle	Ciraparantag	L-Arginin mit Piperazin-Linker	Bindung von FXa Inhibitoren, FIIa Inhibitoren und Heparin	-	-																																	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>hemmen. Der Einfluss von Andexanet alfa auf die Anti-FXa-Aktivität war zunächst in einer randomisierten Studie an „gesunden“ Freiwilligen unter Therapie mit Apixaban oder Rivoraxaban getestet worden [4]. Daten der offenen Studie bei Patienten mit schweren, lebensbedrohlichen Blutungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 4: Andexanet alfa in der Erstlinientherapie der CLL</b></p> <table border="1" data-bbox="147 625 1341 911"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Anti-FXa-Aktivität<sup>2</sup></th> <th>Hämostase nach 12 Stunden<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Connolly, 2019 [5]</td> <td>akute schwere Blutung unter Therapie mit FXa-Inhibitor<sup>5</sup></td> <td>-</td> <td>Andexanet alfa</td> <td>352</td> <td>Apixaban -93,4 Rivaroxaban -92,5</td> <td>81,9</td> <td>15,3</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Anti-FXa-Aktivität unter Therapie im Verhältnis zum Ausgangswert (Baseline); <sup>3</sup> Erreichen einer effektiven Hämostase zwölf Stunden nach der Behandlung mit Andexanet alfa, in %; <sup>4</sup> ÜL – 30 Tage Mortalität, in %; <sup>5</sup> Apixaban, Edoxaban, Rixoraxaban, Enoxaparin; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</b></p>	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Anti-FXa-Aktivität <sup>2</sup>	Hämostase nach 12 Stunden <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>	Connolly, 2019 [5]	akute schwere Blutung unter Therapie mit FXa-Inhibitor <sup>5</sup>	-	Andexanet alfa	352	Apixaban -93,4 Rivaroxaban -92,5	81,9	15,3	
Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Anti-FXa-Aktivität <sup>2</sup>	Hämostase nach 12 Stunden <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>										
Connolly, 2019 [5]	akute schwere Blutung unter Therapie mit FXa-Inhibitor <sup>5</sup>	-	Andexanet alfa	352	Apixaban -93,4 Rivaroxaban -92,5	81,9	15,3										

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>4. Dossier und Bewertung von Andexanet alfa</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Festlegung einer „optimierten Standardtherapie“ ist eine angemessene ZVT.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ANNEXA-4, einer einarmigen, nicht randomisierten, unverblindeten Studie bei erwachsenen mit akuter schwerer Blutung unter Therapie mit einem FXa-Inhibitor. Die Patienten teilten sich folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apixaban 55,1%</li> <li>- Rivoraxaban 36,5%</li> <li>- Edoxaban 2,8%</li> <li>- Enoxaparin 5,7%</li> </ul> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p>	



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 28. November 2018. Eine anderweitige Aussage im Dossier (Seite 1013: 28. November 2019) wird als Schreibfehler gewertet.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Veränderung der Anti-FXa-Aktivität</b></p> <p>Die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität nach Bolusgabe bzw. am Ende der Adexanet alfa Infusion gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich eine hochgradige Reduktion der FXa-Aktivität. Im Vergleich von Patienten mit niedriger Dosis (297 Patienten) und hoher Dosis (55 Patienten) zeigte sich eine nummerisch etwas höhere Reduktion bei Patienten mit hoher Dosis, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch zwischen Apixaban- und Rivaroxaban-Patienten waren die Unterschiede nicht signifikant. Nach Ende der Andexanet alfa Infusion wurden wieder Anti-Xa-Aktivitäten im Patientenplasma gemessen.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>4. 3. 2. Erreichen einer effektiven Hämostase</b></p> <p>Zweiter primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war das Erreichen einer guten oder ausgezeichneten hämostatischen Wirksamkeit 12 Stunden nach Infusion von Andexanet alfa. Die Parameter der hämostatischen Wirksamkeit waren präspezifiziert. Dazu gehörten serielle CT- oder MRT-Untersuchungen bei intrakraniellen Blutungen, Überwachung sichtbarer Blutungen, klinische Symptomatik, und Überwachung nicht sichtbarer Blutungen mittels Hämoglobingehalt und Hämatokrit.</p> <p>Bei 204 von 249 auswertbaren Patienten (82%) wurde unter Andexanet alfa eine gute oder ausgezeichnete Wirksamkeit erzielt.</p>	
	<p><b>4. 3. 3. Mortalität</b></p> <p>In ANNEXA-4 wurden verschiedene, sekundäre Endpunkte erhoben. Dazu gehörte die 30-Tage Mortalität. Sie lag bei 15,3%.</p>	
	<p><b>4. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Bei 34 Patienten (10%) traten thrombotische Ereignisse auf. Am häufigsten waren Schlaganfall (14 Patienten) und eine tiefe Venenthrombose (13), gefolgt von Myokardinfarkt (7) und Lungenembolie (5). Zwei Patienten hat eine Infusionsreaktion. Antikörper gegen</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Andexanet alfa wurden bei keinem Patienten nachgewiesen.	
	<p><b>4. 3. 5. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Im Wesentlichen werden die vorgelegten Daten aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms nicht zur Anerkennung eines Zusatznutzens akzeptiert. Patienten waren in die Erstellung des Berichtes nicht einbezogen.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die direkten oralen Antikoagulantien haben sich in relativ kurzer Zeit bei Patienten mit venösen Thrombembolien und mit Vorhofflimmern etabliert. Wesentliche Gründe sind die überzeugende Sicherheit, die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Laborkontrollen zur Therapiesteuerung. Schwerwiegende Komplikationen unter der Therapie mit DOAK sind unkontrollierte, lebensbedrohliche Blutungen. Die Sorge vor dieser Komplikation kann auch den Einsatz der DOAK begrenzen.</p> <p>Zur Beherrschung von Blutungskomplikationen wurden verschiedene</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Antidote konzipiert. Dazu gehört Andexanet alfa. Andexanet alfa ist während der Applikation effektiv mit mehr als 90 %iger Reduktion der Anti-FXa-Aktivität im Plasma. Laboranalytisch ist der Effekt zeitlich limitiert, nach Infusionsende werden rasch Anti-Xa-Plasma-Aktivitäten gemessen, die dem spontanen Plasmaspiegelabfall ohne Aa entsprechen. Die Reduktion der Anti-FXa-Aktivität hat keine, bzw. nur eine moderate Korrelation zur klinischen Wirksamkeit. Andexanet alfa ist gut verträglich.</p> <p>Die Indikation wurde auf Blutungen unter Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban begrenzt, da zum Einsatz unter Edoxaban nur wenige Daten im Rahmen der Zulassungsstudie erhoben wurden</p> <p>Wegen der Lebensbedrohlichkeit der Blutungskomplikationen wurde initial die Durchführung randomisierter Studie mit Andexanet alfa als unethisch problematisch bewertet. Inzwischen haben sich in der Versorgung von Patienten unter oralen Faktor Xa-Inhibitoren andere Strategien einschl. der Gabe von Prothrombinkonzentraten etabliert, so dass sich die Einstellung der Experten zur Durchführung randomisierter Studien geändert hat.</p> <p>Andexanet alfa ist ein wichtiges Arzneimittel zur Beherrschung von lebensbedrohlichen Blutungen bei Patienten unter Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban/Faktor Xa-Inhibitoren. Ob es einer optimalen, supportiven Strategie mit Gabe von Prothrombinkonzentraten überlegen ist, ist angesichts der bisher vorliegenden Daten nicht bewertbar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Crowther M, Cuker A: How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants. *Dardiologia Polska* 77:3-11, 2019. DOI: [10.5603/KP.a2018.0197](https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0197)
2. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Esayama T, Lim W: The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 124:2405-2458, 2014. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-590323>
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al.: Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 373:2413-2424, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510991](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991)
4. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom J, et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 375:1131-1141, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887)
5. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 380:1326-1335, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814051](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Andexanet alfa**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2020

von 16.00 Uhr bis 17.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Portola Deutschland GmbH:**

Herr Völkl  
Herr Stolskij  
Herr Dr. Stross  
Herr PD Dr. Andersohn

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niebling  
Herr Dr. Völzke

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (DGA):**

Herr PD Dr. Beyer-Westendorf

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Dally  
Herr Dr. Mahn

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG):**

Herr Prof. Dr. Steiner

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Bristol-Mayers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Abenthum  
Frau Dr. Hoppe

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Darius

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):**

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr Prof. Dr. Riess

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Frohes neues Jahr wünschen wir Ihnen allen; das kann man heute noch machen. Wir haben es heute Nachmittag mit Andexanet alfa zu tun, das nach § 35a einer Nutzenbewertung unterworfen wird. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019, die Ihnen bekannt ist, zu der Stellung genommen haben Portola Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die AkdÄ, die DGA, die DGHO, die DSG, die GTH, die DGN und die DGIM. Des Weiteren haben dazu Stellung genommen Herr Professor Dr. Canbay als Direktor der Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum GmbH, BMS, Pfizer und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Wir führen Wortprotokoll; deshalb auch der übliche Hinweis: Bitte benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen, und nennen Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Institution, die Sie vertreten. Es müssten für Portola Herr Völkl, Herr Stolskij, Herr Dr. Stross und Herr Privatdozent Dr. Andersohn anwesend sein, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Niebling und Herr Dr. Völzke, für die DGA Herr Privatdozent Dr. Beyer-Westendorf, für die DSG Herr Professor Dr. Steiner, für die DGK Herr Professor Dr. Darius, für die GTH Frau Professor Dr. Lindhoff-Last, Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Riess für die DGHO, dann noch Herr Professor Dr. Sauerbruch für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Des Weiteren müssten Frau Dr. Dally und Herr Dr. Mahn für Pfizer, Herr Abenthum und Frau Dr. Hoppe für Bristol-Myers Squibb sowie Herr Dr. Rasch für den vfa anwesend sein. – Jetzt müssten alle aufgerufen sein, oder ist noch jemand da, der nicht erwähnt wurde? – Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt auszuführen. Wer macht das? – Herr Völkl, bitte.

**Herr Völkl (Portola):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung ein paar Worte an Sie und das Plenum richten zu dürfen. Zunächst möchte ich meine beisitzenden Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken sitzt Herr Alexander Stolskij, Associate Director Market Access bei Portola, unter anderem zuständig für die Epidemiologie und die Kosten. Neben Herrn Stolskij sitzt Herr Dr. Leonhard Stross, Senior Medical Advisor bei Portola und für die medizinischen Fragen in dieser Nutzenbewertung zuständig. Ihm zur Seite sitzt Herr Privatdozent Dr. med. Frank Andersohn, ein von unserer Seite extern hinzugezogener Experte für Epidemiologie und Biostatistik, der auch an dem in der Stellungnahme vorgestellten adjustierten historischen Vergleich mitgearbeitet hat. Mein Name ist Martin Völkl; ich bin Geschäftsführer von Portola Deutschland/Österreich.

In meinem Eingangsstatement möchte ich auf drei Punkte zu sprechen kommen. Erstens. Warum sitzen wir heute und zudem noch zu so später Stunde nach einem für Sie so langen Tag hier zusammen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben noch keinen Feierabend danach. Wir besprechen noch ein paar Festbetragsgruppen.



**Herr Völkl (Portola):** Wir versuchen trotzdem, es kurz zu halten – Oder anders ausgedrückt: Welchen therapeutischen Bedarf adressiert Andexanet alfa?

Zweitens. Welche Evidenz liegt aktuell vor, und welche wird auch noch generiert?

Und drittens. Welchen Zusatznutzen leiten wir von Portola auf Basis des therapeutischen Bedarfs und der vorliegenden Evidenz ab?

Zu meinem ersten Punkt. Das ist heute hier die erste Anhörung von Portola, die deutsche europäische Organisation wurde erst im letzten Jahr gegründet, jedoch fiel der Name Portola schon in der Anhörung zu Apixaban aus dem Jahr 2013. Herr Thomas Müller, damals noch Leiter des Unterausschusses Arzneimittel, fragte nach dem Stand der Entwicklung eines Antidots zu Apixaban. Grund dafür war die Feststellung der EMA, dass das Fehlen eines Antidots ein wesentlicher Nachteil von Apixaban sei. Damals verwies der Hersteller auf die Kooperation mit Portola, und nun, knapp sieben Jahre später, sitzen wir hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, wir haben jetzt das Gegengift.

**Herr Völkl (Portola):** Sozusagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Damit wir wissen, worüber wir reden. Herr Wörmann schüttelt schon mit dem Kopf. – Machen Sie weiter, Herr Völkl.

**Herr Völkl (Portola):** Andexanet alfa ist angezeigt bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban oder Rivaroxaban behandelt werden, wenn aufgrund einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung eine Aufhebung der Antikoagulation notwendig ist. Wir sprechen hier also von einer Notfallsituation. Die Patienten erleiden eine schwere Blutung, das heißt eine Hirnblutung, eine Blutung im gastrointestinalen Bereich oder hervorgerufen durch einen Unfall mit Polytrauma. Sie werden mit dem Rettungswagen ins Krankenhaus eingeliefert; sofortiges Handeln ist geboten, um die Blutung unter Kontrolle zu bringen. Durch die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban oder Rivaroxaban ist der Blutgerinnungsprozess jedoch beeinträchtigt. Und hier setzt Andexanet alfa an. Es hebt binnen Minuten die Wirkung der genannten Blutverdünner auf und sorgt für eine effektive Hämostase, welche für Patient und Behandler von höchster Bedeutung und eine zentrale Voraussetzung für den weiteren Behandlungserfolg ist. Die Situation des Patienten kann stabilisiert und die Prognose deutlich verbessert werden. Weitere Langzeitschäden, zum Beispiel bei Hirnblutungen, können vermieden werden. Damit deckt Andexanet alfa einen sehr hohen medizinischen Bedarf und schließt eine therapeutische Lücke; denn bisher, bis zur Zulassung von Andexanet alfa, gab es keine zugelassene therapeutische Option für die im Zulassungstext konkretisierten Notfallsituationen. Eine Bestätigung findet dies aus unserer Sicht auch darin, dass zahlreiche internationale Leitlinien bereits vor Zulassung von Andexanet alfa eine Empfehlung für die Therapie mit Andexanet alfa ausgesprochen haben.

Zu meinem zweiten Punkt, der vorliegenden Evidenz. Grundlage der Zulassung ist die sogenannte ANNEXA-4 Studie, eine einarmige, unverblindete Phase-III-Open-label-Studie. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass man bei betroffenen Patienten binnen Minuten die Aktivität der Blutverdünner Apixaban und Rivaroxaban deutlich reduziert und eine effektive Gerinnung ermöglicht wird. Bemerken möchte ich an dieser Stelle, dass es sich um

eine Notfallsituation und ein Notfallmedikament handelt und die Entwicklung von höchster Evidenz in dieser Situation besonderen Herausforderungen unterliegt. Die erteilte erstmalige Zulassung unterstreicht – bei allen Limitationen, die eine einarmige Studie natürlich mit sich bringt –, dass für Andexanet alfa die bislang beste verfügbare Evidenz im genannten Anwendungsgebiet vorliegt. Kein weiteres Antidot für Apixaban und Rivaroxaban ist verfügbar, und es fehlten bisher zugelassene Alternativen. Uns ist natürlich bewusst, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Evidenzgenerierung noch nicht abgeschlossen ist; so hat die EMA eine konditionale Zulassung erteilt. Einerseits unterstreicht die Gewährung einer frühen Zulassung und damit die Möglichkeit des frühen Marktzugangs den hohen medizinischen Bedarf, andererseits sind Auflagen zu erfüllen – unter anderem ist die sogenannte konfirmatorische ANNEXA-3-Studie durchzuführen –, und die Ergebnisse sind nach Abschluss der Studie voraussichtlich in 2023 entsprechend vorzulegen.

Wir haben über die Abgabe des Nutzenbewertungsdossiers hinaus zusätzlich Evidenz in Form eines adjustierten historischen Vergleichs der ANNEXA-4-Studiendaten mit Patienten aus der deutschen Beobachtungsstudie RETRACE II für Patienten mit intrazerebralen Blutungen generiert und diesen entsprechend in der Stellungnahme für dieses Anhörungsverfahren vorgestellt. In Kürze zu RETRACE II: In RETRACE II wurden Patienten aus 19 Zentren mit intrazerebralen Blutungen, die unter anderem Apixaban und Rivaroxaban einnahmen, aus ganz Deutschland erfasst. Damit stand eine Vergleichskohorte zur Verfügung, die den deutschen Versorgungskontext in dieser Population gut widerspiegeln sollte. Die Ergebnisse dieses adjustierten historischen Vergleichs zeigen eine signifikante Überlegenheit von Andexanet alfa gegenüber den in RETRACE II verwendeten Therapien bei der Bildung einer effektiven Hämostase, dem aus unserer Sicht wichtigsten Endpunkt bei der Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet.

Ich komme drittens und abschließend zum Zusatznutzen. Für Patienten mit intrazerebralen Blutungen leiten wir aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs aus den Ergebnissen der pivotalen Zulassungsstudie ANNEXA-4 sowie des adjustierten historischen Vergleichs einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für Patienten mit anderen bedrohlichen, lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen leiten wir, wie im Nutzenbewertungsdossier dargelegt, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. – Mit diesen Worten möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Völkl, für diese Einführung. – Fragen? – Wer möchte beginnen? – Dann fangen wir mit Herrn Rodewyk an.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ist das eine Einmalapplikation? Wie ist die Wirkdauer bei den unterschiedlichen Wirkdauern der DOAKs?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Es ist in der Tat eine einmalige Applikation, wobei diese in zwei Phasen unterteilt wird, das heißt Andexanet alfa wird zuerst als Kurzzeitinfusion oder Bolus gegeben, gefolgt von einer zweistündigen Dauerinfusion. Während dieser Zeit kann die normale Blutgerinnung stattfinden, weil die Wirkung des Anti-Faktor-Xa-Inhibitors innerhalb von circa zwei bis fünf Minuten nach Ende des Bolus bereits aufgehoben ist. In dieser Zeit kann die Gerinnung stattfinden, die Blutung kann gestillt werden. Anschließend, nach Ende

der Infusion, wird Andexanet alfa wieder aus dem System eliminiert; im Idealfall hat die Gerinnung dann bereits stattgefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Sie hatten eben in Ihrem Eingangsstatement gesagt, die Patienten seien im Krankenwagen. Also, ist es eine ausschließlich stationäre Behandlung, oder wird sie auch ambulant durchgeführt?

**Herr Völkl (Portola):** Das ist korrekt. Ausschließlich die Anwendung im Krankenhaus ist indiziert; das ist auch in der Fachinformation so vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Brink.

**Herr Brink:** Herr Völkl, Sie haben die beiden Studien sehr gut vorgestellt. Enthalten diese irgendwelche Erkenntnisse bezüglich Lebensqualität und Patientensicherheit?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross, bitte.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Es ist natürlich in dieser Indikation schwierig, die Lebensqualität mit validierten Instrumenten abzubilden. Was wir in der ANNEXA-4-Studie und in der ANNEXA-I-Studie allerdings als Endpunkt inkludiert haben, ist die sogenannte modifizierte Rankingskala, die Auskunft über die Unabhängigkeit der Lebensführung des Patienten, die Stärke der Symptomatik und die Stärke der Behinderung aufgrund von neurologischen Ausfällen gibt, sodass wir darüber – zumindest für die Patienten mit intrazerebralen Blutungen – auch Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten ziehen können. Die Patientensicherheit wiederum ist natürlich sehr umfänglich durch die Dokumentation unerwünschter Ereignisse und der Mortalität in beiden Studien widerspiegelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich hätte noch einmal eine Frage zur Anwendung. Die Dosierung ist ja relativ kompliziert, ist abhängig davon, welches NOAK verwendet wird und zu welchem Zeitpunkt und in welcher Dosierung. Womit hängt das zusammen, dass so genau dosiert werden muss? Ist auch eine Überdosierung möglich? Die zweite Frage ist: Wie häufig findet die Antikörperbildung statt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross, bitte.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Ich fange mit dem zweiten Punkt an, weil er sehr schnell zu beantworten ist. Die Antikörperbildung wurde in beiden Studien bei etwa 10 Prozent der Patienten nachgewiesen, allerdings waren das keine neutralisierenden Antikörper, und es entstanden auch keine Antikörper gegen den physiologischen oder nativen Faktor-X oder Faktor-Xa, sodass auch die EMA geschlussfolgert hat, dass das Risiko von Immunreaktionen eigentlich nicht gegeben ist; das war bisher in allen Studien übereinstimmend das Ergebnis.

Zur Dosierung. Wir haben das Dosierungsschema deswegen so entwickelt – so hat es die EMA auch zugelassen –, da es bei den Faktor-X-Inhibitoren keine therapeutischen Grenzen gibt; also es gibt keine Grenze, wo man sagt: Sie sind wirksam oder nicht wirksam. Natürlich

ist oft auch nicht bekannt, gerade in der Notfallsituation, welchen Wirkspiegel der Patient aktuell hat. Das heißt, wir haben versucht, ein Dosierungsschema zu entwickeln, das abhängig von der Zeit seit der letzten NOAK-Einnahme und anhand der Dosierung und der Art des NOAK eine Aufhebung der Antikoagulation in signifikantem Ausmaß garantiert; das wurde auch so von der EMA auf Basis der vorgelegten Daten zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ergeben sich Komplikationen, Thrombosen und Embolien aus der Grunderkrankung, warum der Patient ursprünglich mit einem Antikoagulant behandelt worden ist – ich komme jetzt wieder quasi auf den Nullstatus –, oder greife ich so in das Gerinnungssystem ein, dass es zu Hyperkoagulabilität kommen kann?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Man kann natürlich sicherlich nicht alles 100-prozentig ausschließen – das würde ich als Wissenschaftler auch nicht tun –; aber bisher deuten die Daten, die wir generiert haben, darauf hin, dass sich in dem thrombotischen Risiko, was in ANNEXA-4, aber auch nur in dieser Studie bisher manifest wurde, die Grunderkrankung widerspiegelt. Wir sehen eine gewisse Rate an thrombotischen Ereignissen in der ANNEXA-4-Studie. Bei den Patienten jedoch, bei denen die orale Antikoagulation wieder aufgenommen wurde, war die Rate gleich null. Aus unserer Sicht zeigt sich hier höchstwahrscheinlich die Grunderkrankung. Das wird auch bestätigt durch die beiden randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, die wir bei gesunden Probanden durchgeführt haben, ANNEXA-A und -R; dort zeigte sich bei keinem Patienten ein thrombotisches Ereignis, weder klinisch noch subklinisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:** Eine Blutung tritt auf, zuvor wurde eine 20-mg-Dosis Rivaroxaban gegeben, dann wird nach Bolus und Kurzinfusion Andexanet alfa gegeben: Ist die Gerinnung – normalerweise wirkt das Rivaroxaban 24 Stunden – dann nach vier, fünf Stunden wieder normal? Muss ich bis dahin unbedingt sicher sein, dass ich die Blutung gestillt habe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** In Ihrem Beispiel wird die Wirkung des Rivaroxaban normalerweise tatsächlich innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach Bolusgabe aufgehoben; das haben wir bei allen Patienten so dokumentieren können. In der nachfolgenden Zeit kann die Gerinnung dann sehr schnell erfolgen, sodass innerhalb der Zeit, in der das Andexanet alfa im System ist – es sind ungefähr zwei bis vier Stunden –, die Blutung gestillt werden kann. Das hat in der ANNEXA-4-Studie auch bei über 80 Prozent der Patienten in guter oder exzellenter Art und Weise funktioniert. Danach wird das Andexanet alfa allerdings durch Proteasen im Blutserum abgebaut. Dann steigen auch die Werte des Faktor-Xa-Inhibitors wieder auf Placeboniveau an, dieser wird dann bis zu einem gewissen Level wieder frei und anhand der normalen Kinetik der Substanz aus dem System ausgeschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – Eine Nachfrage von Herrn Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Im Rahmen der ANNEXA-4-Studie gab es Hirnblutungsmessungen, in denen sich das Blutungsvolumen kleiner dargestellt hat. Gab es dazu auch ein klinisches Bild, waren sie klinisch besser, oder war das nur ein Röntgenbefund, den Sie hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Die Bewertung der Hämostase erfolgte bei Hirnblutungen tatsächlich über CT oder MRT, allerdings wurden auch drei Skalen für das neurologische Outcome erhoben, also sowohl die Glasgow-Koma-Skala, der modifizierte Rankingscore wie auch die National Institutes of Health Stroke Scale. Diese drei Skalen zeigten sehr übereinstimmend, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit intrazerebralen oder intrakraniellen Blutungen den neurologischen Status nicht nur über die folgenden Stunden, sondern auch über 30 Tage aufrechterhalten hat. Man muss natürlich noch einmal darauf hinweisen, dass wir hier über Hirnblutungen sprechen, die bei Einlieferung des Patienten ins Krankenhaus schon zu Schäden geführt haben, sodass das Ergebnis, den neurologischen Status über längere Zeit zu erhalten, durchaus das ist, was man sich, glaube ich, von einem Antidot und einer schnellen Blutstillung erhoffen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß.

**Frau Groß:** Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Es geht um die Einschätzung des Endpunkts, das Erreichen einer effektiven Hämostase. Wie sehen Sie das? Ist das in dieser Situation ein geeigneter Endpunkt, um die Substanz zu beurteilen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Völzke.

**Herr Dr. Völzke (AkdÄ):** Ich bin Leiter einer Stroke-Unit und habe mit diesen Patienten zu tun. Zumindest bei Schlaganfallstudien wünschen wir Kliniker uns, dass wir wissen, wie der Modified Ranking Scale nach drei Monaten ist, und zwar im Vergleich zu einer Placebogruppe oder einer Standardtherapie - in diesem Fall vielleicht PPSB -, um zu sehen, ob das einen Unterschied macht. Wie der Kollege schon sagte: Die Hirnblutung hat bereits einen Schaden verursacht, wenn der Patient ins Krankenhaus kommt. Wir wollen aber sehen, ob die Behandlung nach drei Monaten einen Unterschied in Bezug auf die Behinderung macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Völzke. – Herr Wörmann und dann Herr Beyer-Westendorf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, die Regel, die wir sonst befolgen, dass wir keine Laborwerte behandeln, sondern Patienten, würden wir nicht verlassen, auch wenn hier in einer Notfallsituation, wie damals schon von Herrn Müller definiert, ein Antidot hilfreich ist und dem Kliniker auch ein Stück weit Sicherheit gibt. Aber ganz grundsätzlich glaube ich, dass ein klinischer Endpunkt unerlässlich ist. Frau Lindhoff-Last Sie haben ein großes Register für Hirnblutungen unter DOAK angelegt, vielleicht wäre es gut, wenn Sie sich dazu äußern?

**Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH):** Wir haben von 2014 bis 2018 ein bundesweites Register durchgeführt; die meisten Patienten wurden zwischen 2016 und 2018 rekrutiert: lebensbedrohliche Blutungen unter VKA vs. lebensbedrohliche Blutungen unter DOAKs. Wir

haben die Daten von prospektiv-konsekutiven Patienten an zehn großen Krankenhäusern, davon sieben Universitätskliniken, in Deutschland gesammelt. Leider ist das noch nicht publiziert. Ich hatte gehofft, es würde publiziert sein bis heute, dann hätte ich das auch in unser Statement aufnehmen können. Wir haben 193 schwere, lebensbedrohliche Blutungen gesehen. Davon haben wir innerhalb von zwei Jahren in zehn Krankenhäusern 93 lebensbedrohliche Blutungen unter Rivaroxaban und Apixaban gesammelt. Von diesen 93 Blutungen waren 44 Hirnblutungen. Die Mortalitätsrate lag bei den DOAK-induzierten Hirnblutungen bei 11 Prozent und bei den VKA-induzierten Hirnblutungen bei 23 Prozent. Wir haben also, bezogen auf die blutungsassoziierte Mortalität, sehr viel niedrigere Mortalitätsraten gefunden, als es bisher der Fall war. Möglicherweise sind diese Patienten im Rahmen der Universitätsklinik einfach optimal gemanagt worden; sieben der zehn Krankenhäuser hatten ein sehr gutes Management.

Wir haben uns auch PPSB angeschaut: 70 Prozent der DOAK-Patienten haben PPSB erhalten, etwas mehr als 80 Prozent der VKA-Patienten haben PPSB erhalten; aber ob das PPSB dann tatsächlich zu dieser niedrigen Mortalität geführt hat oder das Gesamtmanagement einfach optimal war, kann man anhand dieser Daten noch nicht sagen. Wir sind dabei, alle Hirnblutungen mit Zunahme der Hämatomvolumina über die Zeit auszuwerten; das ist aber noch nicht abgeschlossen. Deswegen kann ich dazu noch kein abschließendes Statement geben. Was ich aber sagen kann, da ich mir diese Auswertungen alle noch einmal angeschaut habe und die einzelnen Patienten auch zum Teil betreut habe, ist: Diese Hirnblutungen sind etwas Furchtbares für den betroffenen Patienten. Wir müssen in dieser Situation, wenn eine Restwirkung des Antikoagulanz da ist, alles tun – time is brain! –, um die Blutung sofort zu stoppen. Es ist gleichgültig, ob das ein Vitamin-K-Antagonist ist oder ein DOAK. Wir haben deswegen mit unserer Gruppe das gemeinsame Statement abgegeben, dass wir bei den Hirnblutungen einen möglichen Zusatznutzen sehen, weil einfach das Konzept des direkten Wegfanges des Faktor-X-Hemmstoffes aus der Zirkulation für zwei bis drei Stunden, natürlich nicht länger, möglicherweise doch einen großen Vorteil für diese Patienten bieten könnte. Genau sagen können wir das aber erst, wenn wir den Vergleichsarm mit PPSB haben; es wird überwiegend PPSB sein, das dann einem Vergleichsarm gegeben werden wird. PPSB muss allerdings – nach meiner klinischen Erfahrung –, wenn man es gibt und wenn es Effekte haben soll, in sehr hohen Dosen gegeben werden; denn wenn viel Restwirkung von dem Faktor-X-Hemmstoff vorhanden ist, dann wird der Faktor-X des PPSB-Konzentrates auch durch den Faktor-X-Hemmstoff noch gehemmt. Also nur, wenn ich sehr hohe Dosen des PPSB gebe bei einer hohen Restkonzentration, kann ich möglicherweise einen Effekt durch PPSB erreichen. Das ist bei Andexanet alfa möglicherweise anders, weil es ein spezifisches Antidot ist; das ist PPSB definitiv nicht, und dafür ist es auch nicht zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Lindhoff-Last. – Herr Steiner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Steiner (DSG):** Ich spreche hier für die DSG und habe außerdem ein Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Ich selbst habe zahlreiche Studien mit Hämostatika bei intrazerebralen Blutungen durchgeführt; wir haben ja prospektive Daten dazu. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die Hirnblutungen haben und die Dabigatran oder Rivaroxaban als Stellvertreter bekommen haben, beträgt in diesen Studien um die 50 Prozent. Ich will damit unterstreichen, was Frau Lindhoff-Last eben gesagt hat. Wir haben

uns in unserem Statement für einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, insbesondere bei Hirnblutungen ausgesprochen. Wenn Sie sich die Daten anschauen, die ich eben genannt habe, und mit den Mortalitätsraten vergleichen, die in der ANNEXA-4-Studie beobachtet wurden, dann muss man einfach sagen: Die Differenz ist so groß, dass es schwer erklärbar ist, welche anderen Gründen es für eine so niedrige Mortalitätsrate geben könnte. In der Studie liegt sie bei etwa 14 Prozent; unter oralen Antikoagulanzen, ohne dass man irgendetwas machen würde – ich sagte es eben –, liegt sie etwa bei 50 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe es nicht genau mitbekommen: Herr Professor Sauerbruch, hatten Sie sich auch gemeldet? Ich war mir unsicher.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin unterstützt auch die Aussage, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen besteht. Der Logik der IQWiG-Methodik folgend, ist der IQWiG-Bericht gut verständlich, da das IQWiG aus seiner Methodik heraus den Zusatznutzen nicht sehen und zugeben kann; aber es gibt doch eine erhebliche Evidenz, wie das gerade von Herrn Steiner ausgeführt worden ist, dass dieses Medikament bei diesen sehr, sehr gefährdeten Patienten einen Nutzen bringt, ohne zusätzliche Komplikationen hervorzurufen. Deswegen unterstützt die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin die vorläufige Finanzierung dieses Medikaments, bis die kontrollierten Studien da sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Beyer-Westendorf und Herrn Dr. Völzke.

**Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA):** Ich möchte kurz auf die Frage zurückkommen: Reicht denn dieser primärer Endpunkt „zufriedenstellende Hämostase“? Ich möchte darauf hinweisen, dass es eine einarmige, nicht kontrollierte Studie, eine Proof-of-Concept-Studie war. Das heißt, zum ersten Mal sind wirklich kranke, akut gefährdete Notfallpatienten behandelt worden. Natürlich wünschen wir uns alle auch einen messbaren klinischen Nutzen; aber bis wir diesen zuverlässig haben, spielt bei der Beurteilung im Hinblick auf den Grad der Behinderung doch eine Art subjektive Komponente eine Rolle, zumal wenn man die Tatsache miteinbezieht, dass der Patient, wie gesagt, den Schaden schon bei Erreichen des Krankenhauses davongetragen hat. Von der Seite finde ich es absolut notwendig, dass man in einer solchen Studie ein objektives Assessment mit integriert.

Deswegen haben wir vom Amt für Strahlenschutz die Genehmigung bekommen, in dieser Studie zusätzliche CT-Scans durchführen zu können, um zu schauen, ob die Patienten, die wir mit Andexanet alfa behandelt haben, ein Fortschreiten der Hirnblutung erleiden, oder ob wir die Blutung in diesem Zustand stabilisieren können, in dem der Patient uns erreicht hat. Deswegen ist es aus wissenschaftlicher wie aus klinischer Sicht für eine Proof-of-Concept-Studie absolut notwendig, diesen objektivierbaren Parameter miteinzubeziehen, all along werden die klinischen Assessments natürlich wesentlich wichtiger sein als ein bildgebendes Korrelat. Insgesamt unterstütze ich für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie alles, was bis jetzt zum Zusatznutzen zur Betrachtung gesagt wurde, vor allen Dingen – das habe ich auch in der Stellungnahme sehr ausführlich begründet –, weil wir überhaupt keine zweckmäßige Vergleichstherapie identifizieren können. Ich glaube, dass die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie sehr weit gefasst ist für jede Art von schwerwiegender Blutung, aber im Hinblick auf konkrete Patientensituationen sogar

kontraproduktiv sein kann. Ich glaube, dass wir uns vergegenwärtigen müssen, dass die Blutung unter Apixaban und Rivaroxaban ein neuartiges Blutungsmodell und damit auch ein neuartiges Blutungsmanagement mit sich bringt, auf das wir bis jetzt einfach keine Antwort hatten. Das ist, wie gesagt, auch schon in einer früheren Anhörung seitens des G-BA so formuliert worden. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Völzke.

**Herr Dr. Völzke (AkdÄ):** Herr Steiner hatte die Studien mit einer Mortalitätsrate von 50 Prozent bei Hirnblutung erwähnt. Ich will noch ergänzen, dass es aus den Zulassungsstudien von Apixaban und Rivaroxaban auch Sterblichkeitsraten bei schweren Blutungen gibt, die deutlich niedriger sind: Bei ARISTOTLE liegt sie bei 10,4 Prozent bei schweren Blutungen und bei Rivaroxaban ROCKET-AF bei 6,8 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Darius.

**Herr Prof. Dr. Darius (DGK):** Es kam eben die Frage, ob wir mit Surrogatparametern wie der Wiederherstellung einer Hämostase gemessen am Gerinnungswert als Therapieziel zufrieden sein können. In unserer gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft Neurologie, der GTH, der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin kommt auch zum Ausdruck, dass wir zwischen einer schweren Blutung per se und einer intrazerebralen Blutung differenzieren. Bei einer Magen-Darm-Blutung oder einem Polytrauma können wir in den bisher vorgelegten Daten keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen sehen, da das Schicksal dieser Patienten auch durch andere Sachen determiniert wird: durch den kardiogenen Schock, den hämorrhagischen Schock der Patienten, durch das Gesamtmanagement und durch die rasche Intervention durch Chirurgen oder Obliteration oder was auch immer. Im Gegensatz zur intrazerebralen Blutung, wo wenige Milliliter Blut, nicht Liter, sondern wenige Milliliter Blut, bereits desaströs sein können und das Schicksal des Patienten im Hinblick auf seine spätere Behinderung determinieren können. Deswegen sehen wir für diese Indikation, nämlich die intrazerebrale Blutung unter Antikoagulation mit Rivaroxaban und Apixaban, durchaus Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Darius. – Wenn ich richtig gesehen habe, Frau Lindhoff-Last.

**Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH):** Ich will nur ergänzen, was Herr Darius gesagt hat. Wenn man das nur auf die Patienten mit Hirnblutung fokussieren würde – und das ist das, was wir als Fachgesellschaften empfehlen –, dann wäre die Anzahl der Patienten, die das bekommen würden, viel geringer. Dazu kann ich nachher, wenn wir zu den Kosten und den Patientenmengen kommen, gerne etwas aus unserem Register beitragen. Leider haben wir das alles nicht verschriftlicht, weil es eben noch nicht publiziert ist. Wir mussten Ende letzten Jahres einen statistischen zusammenfassenden Report an das BfArM schicken. Das BfArM hat interessanterweise heute darauf reagiert – Zufall! – und fragt noch einmal sehr genau nach diesen Hirnblutungen. Falls Sie es wünschen, könnte ich den statistischen Report, der bisher fertiggestellt ist und beim BfArM vorliegt, auch Ihnen gerne ergänzend zur Verfügung stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, noch einmal Frau Boldt.



**Frau Dr. Boldt:** Wir haben noch einmal eine Frage zu dem Versorgungsbedarf. Der Hersteller hat angedeutet, es wäre quasi unverzichtbar, ein Antidot zu haben. Jetzt gab es das lange nicht. Wie sehen die Kliniker das? Ist es schon Standard, dass man sofort zum Antidot greift? Es gibt ja auch noch die symptomatische Behandlung oder auch andere Formen von gerinnungsaktiven Substanzen, die man einsetzen könnte. Wie dringlich ist dieser Versorgungsbedarf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Riess.

**Herr Prof. Dr. Riess (DGHO):** Ich denke, es ist durch die vorangegangenen Statements deutlich gemacht worden, dass wir für diese Form der Antikoagulation keine evidenzbasierte Möglichkeit haben, die antikoagulatorische Wirkung kurzfristig aufzuheben. Ich denke, dass in der speziellen Situation der intrakraniellen Blutungen tatsächlich Sekunden/Minuten essenziell sind. Die Datenlage dieser Patientengruppe lässt, glaube ich, nicht zu, ein alternatives Vorgehen in Erwägung zu ziehen, das evidenzbasiert wäre. Natürlich wird der Kliniker immer, wenn er mit dem Patienten konfrontiert ist, versuchen, irgendetwas zu machen; aber Evidenz auf dem Niveau, wie wir es für Andexanet alfa haben, haben wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Boldt und dann Frau Groß.

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe noch eine Rückfrage. Dann habe ich Sie richtig verstanden: Das Präparat hat schon jetzt den Status in der Praxis, dass Sie es sofort einsetzen würden und gar nicht darüber nachdenken, dass es andere Möglichkeiten gibt?

**Herr Prof. Dr. Riess (DGHO):** Seitdem es verfügbar ist, wird es eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß.

**Frau Groß:** Ich habe eine Frage an den pU zum Einsatz von zusätzlichen Maßnahmen in der Studie: Wurden denn parallel zu Andexanet alfa auch weitere Präparate eingesetzt, beispielsweise PPSB, oder ist nur das Antidot zum Einsatz gekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross, bitte.

**Herr Dr. Stross (Portola):** In der ANNEXA-4-Studie sollte, auch um den Effekt des Medikaments möglichst klar herauszuarbeiten, grundsätzlich auf den Einsatz von hämostatischen Medikamenten wie PPSB oder rekombinatem Faktor-VII verzichtet werden. Wenn die medizinische Indikation allerdings strikt gegeben war, konnten sie eingesetzt werden. Das ist auch bei ungefähr 20 Patienten in der Studie geschehen. Also, wenn sozusagen das Leben des Patienten weiterhin bedroht war und der Behandler entschieden hat, zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen, konnte das in ANNEXA-4 getan werden. Andere Maßnahmen, wie zum Beispiel Bluttransfusionen, waren natürlich ohne Restriktionen möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich mehrere Wortmeldungen: Herr Völzke und dann Herrn Beyer-Westendorf.

**Herr Dr. Völzke (AkdÄ):** Herr Riess, Sie sprachen davon, dass wir eine Evidenz haben. Was wir wissen ist, dass es ein pathophysiologisches Konzept gibt, dass das Antidot

wirksam ist. Ich erinnere daran: Die Medizingeschichte ist voll von Theorien, die sich am Ende nicht bestätigt haben. Ich lasse einmal offen, was am Ende hierbei herauskommt. Es gibt aber ein interessantes Ergebnis zu ANNEXA-4: Es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden zwischen der gemessenen Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und der Blutstillung, obwohl die Studie dafür gepowert war. Vielleicht wollen Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist erst Herr Stross an der Reihe, dann Herr Beyer-Westendorf und dann Frau Lindhoff-Last.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Dazu möchte ich gerne etwas ergänzen. Es ist in der Tat so, dass in der ANNEXA-4-Studie für die Gesamtpopulation kein statistischer Korrelationszusammenhang zwischen den beiden genannten Parametern gezeigt werden konnte. Das war allerdings anders bei den Patienten mit intrazerebralen Blutungen; da konnte es gezeigt werden. Das hat allerdings auch damit zu tun, dass das hier verwendete präspezifizierte Verfahren, die sogenannte Receiver-Operating-Characteristic-Kurve darauf ausgelegt ist, Zusammenhänge bei gleich verteilten Populationen zu zeigen. Beim Design der ANNEXA-4-Studie wusste man noch nicht, wie gut das Medikament wirken würde. Am Ende hatten natürlich alle Patienten eine Reduktion der Anti-Faktor-X-Aktivität und fast alle Patienten eine effektive Hämostase. Da versagt dann die statistische Korrelation bei dieser Methode. Deswegen wurden wir auch von der EMA beauftragt, dies nachzuholen. Diese Evidenz generieren wir zurzeit. Wir sind sehr zuversichtlich, dass wir sie dann auch werden zeigen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wegen der Befristung: Bis wann erwarten Sie Ergebnisse aus diesem Bemühen um Generierung weiterer Evidenz?

**Herr Dr. Stross (Portola):** Zurzeit erwarten wir das im Jahr 2023.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Beyer-Westendorf.

**Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA):** Ich möchte kurz zwei Dinge aufgreifen. Das eine ist die Diskussion: Wir haben keine Evidenz, wir haben eigentlich nur einen Biomarker, der sich verändert, und wir hoffen zukünftig, dass sich das in der Evidenz überträgt. – Was wir an Evidenz haben aus PPSB-Studien bei Patienten, die eine Hirnblutung unter Vitamin-K-Antagonisten erlitten haben, ist: Je schneller das PPSB gegeben wird, je schneller die Gerinnung normalisiert wird, desto stabiler ist der Blutungsverlauf. Wir hab

en Daten aus Hirnblutungsstudien mit Tranexamsäure, die genau dasselbe gezeigt haben: Je eher man in die Blutungssituation ein Prohämostatikum gibt, desto besser lässt sich die Blutung an dieser Stelle stabilisieren. Sie lässt sich nicht verbessern, aber sie lässt sich stabilisieren. Und genau dasselbe sehen wir jetzt in der ANNEXA-Studie. Das Einzige, was diese Substanz macht, ist, die blutverdünnte Wirkung der Faktor-X-Hemmer binnen Minuten aufzuheben. Wir sehen: Bei 80 Prozent der Patienten stabilisiert sich dann die Blutung. Ich glaube, eine viel bessere Korrelation zwischen dem, was wir in der Historie aus Blutungsmanagement gelernt haben, und dem, wie die Studie dann konzipiert wurde und was sie gezeigt hat, kann man eigentlich nicht erwarten. Ich persönlich würde es sehr als Evidenz bezeichnen wollen.

Der zweite Punkt, den ich gerne noch einmal ansprechen wollte, betrifft Ihre Frage: Wie ist es denn in der Klinik etabliert? – Ich möchte Ihnen ein ganz einfaches plakatives Beispiel geben: Meine erste Patientin, die ich behandelt habe in der ANNEXA-4-Studie war eine 83-jährige Patientin. Der Neurochirurg rief mich an und sagte: Wir haben eine nahezu bewusstlose Patientin. Sie war noch ansprechbar; sie war über einen Betreuer auch aufklärbar, aber sie war nahezu bewusstlos und hatte eine massive Hirnblutung. Sie hatte versucht, sich mit Eliquis zu intoxikieren. Sie hatte einen nicht messbar hohen Eliquis-Spiegel; das Blut war dünn, wie Sie es sich dünner nicht vorstellen können, der Plasmaspiegel lag bei über 900 ng/ml, normal sind 80 bis 120, 140 Nanogramm. Also, sie war massiv überdosiert. Sie hatte eine raumfördernde Hirnblutung. Der Chirurg hat gesagt: Ich muss die Patientin innerhalb der nächsten Stunde operieren, sonst ist sie verstorben. – Wir haben ihr den Bolus gegeben, wir haben die Infusion gegeben und nichts weiter gemacht, als diese Patientin, obwohl es eigentlich eine Kontraindikation für die Studienteilnahme war, sofort in den OP-Saal zu fahren. Aus dem OP-Saal hat mich der Neurochirurg angerufen und gesagt: Die Patientin hat eine komplett intakte Gerinnungssituation. Man würde gar nicht vermuten, dass sie in irgendeiner Form ein blutverdünntes Medikament eingenommen hat. – Die Patientin ist nach 20 Tagen in die Reha verlegt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Lindhoff-Last.

**Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last (GTH):** Vielleicht eine Erläuterung aus klinischer Sicht, warum wir denken, dass ein möglicher Zusatznutzen letztlich nur bei den Hirnblutungen unter DOAKs und Rivaroxaban, Apixaban gegeben ist im Vergleich zum Beispiel zu gastrointestinalen Blutungen oder anders gearteten Blutungen. Eine gastrointestinale Blutung verursacht, wenn es eine schwere, lebensbedrohliche Blutung ist - und nur um diese Blutung geht es jetzt -, einen hohen Blutverlust. Ganz schnell kann der Patient 1 bis 2 Liter von 5 bis 7 Liter Blut seines Blutvolumens verlieren. Das kann innerhalb von einer halben bis einer Stunde passieren. Das heißt, er verliert unglaublich viel Blut und damit auch ganz viel an Blutgerinnungsfaktoren. Dass ein spezifisches Antidot in dieser Situation ohne zusätzliche Gabe der verlorengegangenen Gerinnungsfaktoren ausreichend hilft, halte ich für relativ unwahrscheinlich. Da brauche ich zusätzlich auf jeden Fall Erythrozytenkonzentrate, wahrscheinlich auch PPSB und Fresh-Frozen-Plasma und vielleicht noch das Antidot, aber das nachgeordneter. Wenn ich aber ins Gehirn blute, kann das Blutvolumen zwischen 10 ml und 60 ml betragen. Diese Milliliter entscheiden über das Leben des Patienten und, wenn er es überlebt, auch darüber, mit welchem Outcome er konfrontiert ist, je nachdem, an welcher Stelle die Hirnblutung stattgefunden hat. Menschen, die bei Aufnahme ein Blutvolumen von über 60 ml haben, haben eine so schlechte Prognose – Herr Steiner kann das sicher noch mal kommentieren –, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit versterben. Das heißt, man muss sich dann auch Gedanken machen, bei welchen dieser Patienten man überhaupt noch ein Antidot gibt, das so teuer ist? Das sind dann wahrscheinlich die Patienten, deren Hirnblutungsvolumen zwischen 10 ml und 60 ml liegt. Diejenigen, deren Blutvolumen unter 10 ml liegt, haben kaum ein Risiko, dass das Hämatomvolumen über die Zeit zunimmt, und diejenigen mit über 60 ml haben eine sehr schlechte Prognose. Das sind genau die Patienten, die in ANNEXA-4 waren. Diese Studie hat sich ja auch auf diese Patienten, soweit ich es aus der Publikation verstanden habe – ich war nicht beteiligt, ich habe keine Patienten eingeschlossen –, fokussiert. Die Hirnblutungen wurden – vielleicht kann die Firma das kommentieren – während des Studienverlaufs mit einem Amendment angereichert. Das

heißt, man hat genau dieses Patientenkollektiv künstlich hochgesetzt. Bei diesem Patientenkollektiv geht es um Zeit und um das sofortige Stoppen des Hämatomvolumens; das nimmt vor allem innerhalb der ersten ein bis drei Stunden nach Auftreten der Blutung zu. Wenn ich da sehr schnell ein Antidot gebe, könnte man hoffen, dass genau so etwas passiert wie zum Beispiel bei dem Case-Report von Herrn Beyer-Westendorf. Genau deswegen setze ich mich dafür ein, dass man das zumindest für eine befristete Zeit und nur für dieses spezielle Patientenkollektiv möglich macht; denn sie profitieren davon möglicherweise. Wissen tun wir das erst sicher 2023, wenn wir die Vergleichsdaten mit zum Beispiel PPSB haben. Aber PPSB kann das möglicherweise nicht so gut stoppen.

In unserer RADOA-Studie, dem RADOA-Register, untersuchen wir gerade das genau. Wir haben die Hirnblutung jetzt ganz neu analysiert, sind damit aber noch nicht fertig. Aber was wir schon wissen, ist, dass PPSB bei den Hirnblutungen unter Vitamin-K-Antagonisten hochsignifikant die Blutungsdauer verkürzt, während PPSB bei den DOAK-induzierten Hirnblutungen zwar auch zu einer Verkürzung der Blutungsdauer führt, jedoch nicht signifikant. Es sind aber auch kleinere Fallzahlen. Wir haben diese Hämatomvolumenzunahme und -abnahme und -stagnation noch nicht fertig ausgewertet; deswegen können wir das noch nicht abschließend sagen. Aber es ist schon zu erwarten, dass ein Antidot, das sofort wirkt und genau dieses Zeitfenster der zwei bis drei Stunden, wo es relevant ist, abdeckt, einen Zusatznutzen für diese spezielle Patientengruppe hat, die ich gerade charakterisiert habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Beyer-Westendorf, sind Sie erstarrt, oder ist das eine Wortmeldung?

**Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA):** Das ist eine Wortmeldung. – Ich bin im Steering Committee der ANNEXA-I-Studie, also der randomisierten Studie beteiligt. Ich bin ein bisschen skeptisch, ob die geweckte Euphorie oder die Erwartungshaltung gerechtfertigt ist, was diese Studie angeht, und zwar aus zwei Gründen: Der erste Punkt ist, dass ich glaube, dass diese Studie – auch das habe ich in dem Dossier für die DGA eingearbeitet –, nicht ganz korrekt durchgeführt wird, weil sie dem Patienten den Zugang zu PPSB nicht ermöglicht, auch wenn er es vielleicht bräuchte. Ich denke, das richtige Studiendesign wäre eine Placebo-kontrollierte Studie gewesen: Jeder kann alles haben, und die eine Hälfte wird randomisiert und bekommt zusätzlich Andexanet alfa, und die andere Hälfte bekommt Placebo. Ich glaube, das ist eine wichtige Einschränkung im Hinblick auf die Erwartungshaltung an diese Studie.

Der zweite Punkt, der mich veranlasst, die Erwartungshaltung zu dämpfen, ist meine persönliche Erfahrung in der Uniklinik Dresden in der Großen Neurologie und Neurochirurgie. Im Moment haben wir Schwierigkeiten, Patienten in die ANNEXA-I-Studie einzuschließen, weil das Antidot verfügbar ist. Unsere Neurologen sagen: Wir möchten diese Patienten nicht randomisieren auf eine Substanz wie zum Beispiel PPSB. Datenerhebungen von Herrn Gerner zeigen ganz klar, dass diese Therapie bei einer Faktor-X-Hemmer-Therapie wahrscheinlich nicht ausreichend wirkt. Sie halten es für unethisch, den Patienten nicht mit dem Antidot zu behandeln. Daher habe ich ein Problem damit, wenn ich höre: Jetzt warten wir einmal, was die randomisierte Studie bringen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Niebling.

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Ja, Herr Beyer-Westendorf hat es vorweggenommen. Ich wollte die Firma Portola auch fragen, wann diese Frage beantwortet wird: Werden wir in 2023 wissen, ob dieses Präparat, Andexanet alfa, einen klaren Vorteil gegenüber PPSB hat? Es ist ja eben gesagt worden, es sei sehr zu bezweifeln, dass diese Frage beantwortet werden kann. Was die Zeit betrifft: Wir hören heute Abend sehr eindrücklich, dass es binnen Minuten, also in sehr kurzer Zeit, zu einer dramatischen Veränderung von Laborwerten kommt. Das ist aber ein Surrogatparameter, und es lässt völlig außer Acht, was vor dieser Zeit der Verabreichung alles an Prozeduren passiert. Es ist doch auch entscheidend, dass diese Zeit möglichst kurz gehalten wird. Sie war ja in der ANNEXA-4-Studie erstaunlich lange; das waren 4,5 bis 4,7 Stunden. Da stellt sich natürlich auch die Frage: Wie kann es dazu kommen, dass ein so potentes Präparat, das innerhalb von Minuten diese Änderung der Laborwerte bewirkt, über Stunden vorenthalten wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Zur ANNEXA-I-Studie. Ich kann jetzt natürlich nicht sagen, ob diese Frage in 2023 beantwortet sein wird oder nicht. Wir sind natürlich sehr zuversichtlich, dass diese Studie den Zusatznutzen, den wir bei Andexanet alfa sehen, bestätigen wird. Man muss sich allerdings schon vergegenwärtigen, dass diese Studie natürlich ein anderes Ziel hat. Sie hat vor allem das Ziel – deswegen wurde sie von der EMA und der FDA auch als Teil des Conditional Approval beauftragt, die statistische Korrelation zwischen der Anti-Faktor-X-Reduktion und der effektiven Hämostase zu zeigen, wie wir das vorhin diskutiert hatten. Darüber hinaus hat sie das Ziel, weitere Sicherheitsdaten zu generieren. Natürlich hoffen wir, dass auch all die klinischen Endpunkte, die in dieser Studie enthalten sind, für Andexanet alfa positive Ergebnisse zeigen werden; davon sind wir angesichts des unterschiedlichen pharmakologischen Prinzips, das zwischen Andexanet alfa als spezifischem Antidot und dem Usual-Care-Arm mit anderen Wirkmechanismen, die aus unserer Sicht hier nicht wirklich gut zum Tragen kommen können, besteht. Also, insofern sage ich: Ja, ich bin vorsichtig optimistisch; aber ich kann natürlich nicht sagen, ob wir diese Frage in 2023 wirklich abschließend beantwortet haben werden.

Zu der zweiten Frage bezüglich der Zeit bis zur Verabreichung von Andexanet in der ANNEXA-4-Studie; das kann Herr Beyer-Westendorf wahrscheinlich aus eigener Erfahrung besser kommentieren als ich: Meine Vermutung ist, dass hier natürlich auch ein bisschen eine Rolle spielt, dass Andexanet alfa als ganz neues Präparat in das Studienprozedere in den Kliniken eingesetzt wurde. Das führt sicherlich zu längeren Zeiträumen bis zur Verabreichung. Ich würde davon ausgehen, dass, wenn in den Kliniken Routine besteht, was den Einsatz von Andexanet betrifft, wenn bestimmte Standardprozeduren bestehen, diese Zeit auch deutlich kürzer sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Beyer-Westendorf.

**Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA):** Das ist eine gute Überleitung. – Wir haben uns im Steering Committee sehr intensiv mit diesem Phänomen befasst. Ich bin kein Neurologe, aber alle Daten, die ich in diesem Krankheitsgebiet – gerade bei Hirnblutungen, auch zu anderen Prohämostatika – kenne, zeigen, dass es im klinischen Alltag einen gewissen Zeitverzug gibt, bis die Substanzen gegeben werden. Also, ich kenne Daten, die die PPSB-Gabe mit zweieinhalb, drei Stunden nach Eintreffen des Patienten im Krankenhaus dokumentiert haben, was natürlich in dieser Situation eine Katastrophe ist. Das heißt, wo wir

herkommen ist es auch schon nicht gut. Im Steering Committee haben wir uns, wie gesagt, mit dieser Frage beschäftigt, haben das sehr genau analysiert.

Im Prinzip zerfällt dieser Zeitverzug in drei Dinge. Der erste Punkt ist, dass viele Patienten schon eine Weile Hirnblutungssymptome haben, mit einem ischämischen Schlaganfall ins Krankenhaus gebracht werden, dann erst einmal ins CT gehen. Dann wird die Blutung identifiziert, danach wird identifiziert, dass der Patient einen Blutverdünner nimmt, dann wird identifiziert, welchen Blutverdünner der Patient genommen hat, und frühestens dann ist klar: Das ist ein Patient auf einem Anti-Xa-Hemmer, welcher vielleicht als Studienkandidat geeignet ist. Dann muss ich das Studienteam informieren, was nicht ganz ohne ist, muss diesen Patienten aufklären, was bei neurologisch affizierten Patienten – das sind zum Teil betagte Patienten mit Betreuern – definitiv auch nicht so einfach ist. All das wären Dinge, die im Alltagsmanagement natürlich deutlich abzukürzen wären. Dann hatten wir das Problem, dass initial, seitens der Firma, sehr kleine Ampullen, die sehr wenig Substanz enthalten haben, zur Verfügung gestellt wurden. Man musste also 12, 14, 16 Ampullen aufziehen, um diesen einen Patienten zu behandeln; das kostet natürlich zusätzlich 30 bis 40 Minuten, bis die Substanz den Patienten erreicht hat. Das alles ist inzwischen umgestellt und optimiert worden. Und auch in der ANNEXA-I-Studie sind wir sehr, sehr wachsam, was dieses Zeitfenster angeht: Eintreffen, initiales CT und Gabe von Bolus und Infusion. Wir setzen auch alles daran, dieses Zeitfenster möglichst kurz zu halten; denn vier Stunden Zeitverzug ist in dieser Situation natürlich eine Katastrophe; das ist vollkommen klar. Wir sprechen hier die ganze Zeit von Minuten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Steiner.

**Herr Prof. Dr. Steiner (DSG):** Herr Dr. Beyer-Westendorf hat gerade gut dargestellt, wieso diese langen Zeitfenster in den Studien vorkommen. Deshalb will ich darauf nicht noch einmal eingehen; das ist so, wie er gesagt hat. Ich möchte noch einmal darauf eingehen, warum die Zeit so wichtig ist. Unser Zielparameter ist die Blutvolumenzunahme. Wir wissen von spontanen Hirnblutungen, dass die Zeit, in der man therapieren kann, in dem auch noch mit einer Reduktion der Blutvolumenzunahme zu rechnen ist, die klinisch relevant ist, extrem kurz ist. Die liegt bei spontanen Hirnblutungen, also bei Patienten, die keine Blutverdünnung haben, bei höchstens drei Stunden. Danach ist es extrem schwierig, Studien durchzuführen, die, basierend auf dem Nachweis einer Reduktion der Blutvolumenzunahme, auch zu einem klinischen Benefit führen. Das ist der Grund, weshalb es bis heute keine einzige Hirnblutungsstudie gibt, die jemals einen positiven klinischen Effekt gezeigt hätte. Es gibt eine Studie, eine kleine positive randomisierte Studie, die gewissermaßen als Modell dienen kann, und das ist die Studie, in der man Patienten, die Marcumar eingenommen hatten, verglichen hat. Bei ihnen hat man die Gabe von PPSB und frisch gefrorenen Plasmen verglichen. Und wenn die Studie etwas ganz klar gezeigt hat, dann, dass die Zeit, bis die Gerinnung normalisiert wird, entscheidend ist, um das Hämatomwachstum zu behandeln. Die Einschlusszeit in dieser Studie war bis zu zwölf Stunden; das kann man sich auch leisten, weil es eben keine normale Blutgerinnung ist, sondern weil die Blutgerinnung unter Warfarin, Marcumar, aber auch unter DOAKs eben verlängert ist, das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass man eine Situation vorfindet, in der man Volumenzuwachs noch verhindern kann, ist größer als bei spontanen Blutungen.

Um auf diese Studie zurückzukommen: Sie hat ganz klar gezeigt, dass, wenn die Hämostase schnell genug wiederhergestellt wird, signifikant weniger Blutvolumenzuwachs auftritt und die Mortalität sinkt. Die Mortalität ist signifikant reduziert bei PPSB. Ich glaube, dass es in der Indikation Faktor-Xa-Hemmer eine ganz andere Rolle spielt. Die Studie hat das Prinzip gezeigt: Je schneller man ist, umso größer ist die Wirkung. In diesem Fall war die vergleichende Substanz das FFP. Damit ist für mich gezeigt, dass das Prinzip stimmt. Wir sehen in allen Studien, um auch das noch einmal zu wiederholen, auch wenn sie klinisch nicht positiv waren – egal ob es Tranexamsäure, rekombinanter Faktor-VII oder Andexanet alfa ist – immer einen Trend zur Verbesserung der Hämostase und zur Reduktion des Blutvolumenzuwachses. Wie gesagt, dass sich das klinisch nicht bemerkbar macht, liegt schlicht und ergreifend daran: Eine Hirnblutung kann ich, anders als eine Ischämie, nicht ungeschehen machen. Die initiale Läsion ist da. Das, was man bei Hirnblutungen nur erreichen kann, ist, dass sich die Patienten nicht weiter verschlechtern. Das ist anders als bei den Ischämien; die kann man verbessern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe eine Rückfrage an den Hersteller bezüglich der methodischen Probleme, also die Faktor-Xa-Aktivität war ja nicht korreliert mit der Wirkung: Rechnen Sie denn damit, dass wir mit einer anderen statistischen Methode da eine Korrelation sehen werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Ich muss noch einmal betonen: Es war für die Gesamtpopulation nicht korreliert, für Patienten mit intrazerebralen Blutungen hat man eine Korrelation gesehen; sie war nicht furchtbar stark, das muss man auch dazu sagen. Ich rechne natürlich damit, dass man jetzt in der neuen Studie diese Korrelation dann wird klar zeigen können. Ob dieser Fall eintritt, ist natürlich Spekulation, das werden wir dann in ein paar Jahren – möglichst bald – sehen. Aber die EMA hat ja nicht umsonst das jetzt durchgeführte Studiendesign auch so beauftragt bzw. mit uns abgestimmt, sodass wir natürlich zuversichtlich sind, dass wir das dann entsprechend nachliefern können, wie von der EMA gefordert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine Frage, aber eine Wortmeldung von Herr Professor Niebling.

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Eine Bemerkung noch. Im Moment haben wir ja nur die Daten aus ANNEXA-4. Es wird zwar berichtet, dass andere Daten in Kürze vorliegen können, auch aus Registern; aber man muss einfach daran erinnern, dass ANNEXA-4 eine unverblindete offene Studie ohne Kontrollgruppe war. Daraus Aussagen zu Effektivität und Sicherheit im Hinblick auf die Generierung eines Zusatznutzens herzuleiten, halte ich für sehr schwierig. An den Hersteller: Die Wirksamkeitsanalysen auf Patienten einzuschränken, die eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von mehr als 75 ng/ml halten, ist im klinischen Alltag auch wirklichkeitsfern. Es gibt wenig Kliniken, die über diese Möglichkeit verfügen, und diejenigen Kliniken, die über diese Möglichkeit verfügen, werden aus Gründen, die Herr Steiner und andere eindrücklich dargelegt haben, nicht das Ergebnis dieser Laboruntersuchung abwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Der gerade erwähnte Aspekt bezüglich der Einschränkung auf Patienten mit einem Anti-Faktor-X- Level von über 75 ng ist ein sehr wichtiger, den ich auch gerne noch einmal erkläre. Er hat nicht den Hintergrund, dass wir den Einsatz von Andexanet auf Patienten mit einem höheren Level beschränken wollen oder da irgendwo eine Grenzlinie sehen. Nun ist es aber so, dass in Studien aus der Vergangenheit oft auch Patienten behandelt wurden, bei denen nicht sicher war, ob sie überhaupt noch einen therapeutischen Anti-Faktor-X-Level haben und damit verbunden die Frage, ob bei diesen Patienten überhaupt noch eine Gerinnungshemmung vorhanden war. Natürlich sollen Patienten, bei denen die Gerinnungshemmung schon nicht mehr vorhanden ist, auch nicht mit einem Antidot behandelt werden. Deswegen haben wir uns in der ANNEXA-4-Studie entschieden, wo eine regelhafte Anti-Faktor-X-Messung vorgeschrieben und in einem Zentrallabor auch durchgeführt wurde, sozusagen einen konservativen Ansatz zu fahren und die Auswertung der Wirksamkeit, vor allem der Hämostase, nur auf die Patienten zu beschränken, die definitiv nachweislich zur Baseline einen Level von über 75 ng an Anti-Faktor-X-Aktivität und damit eine effektive Gerinnungshemmung aufwiesen. In die Sicherheitsauswertung der Studie sind alle Patienten eingeflossen. Um die Datenqualität zu steigern, haben wir uns entschieden, die Auswertung der Wirksamkeit auf Patienten mit einer definitiven Gerinnungshemmung zu begrenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Beyer-Westendorf.

**Herr Dr. Beyer-Westendorf (DGA):** Ich möchte diesen Punkt noch einmal unterstützen; denn was wäre die Alternative gewesen? Jetzt stellen Sie sich vor: Aus klinischer Sicht ist es ganz häufig so, dass die Patienten in die Notaufnahme kommen und nicht sicher rekonstruiert werden kann, wann die letzte NOAK- oder DOAK-Einnahme stattgefunden hat. Wenn wir jetzt all diese Patienten, bei denen wir denken: „Na, der könnte vielleicht DOAK genommen haben“, mit einem Antidot behandeln, in diese Studie einschließen, dann ist es vollkommen egal, ob sie überhaupt noch eine blutverdünnte Wirkung an Bord hatten, als sie geblutet haben. Dann sehen wir bei ganz, ganz vielen Patienten natürlich eine Stabilisierung der Hämostase, die mit Andexanet gar nichts zu tun hat, weil der Patient einfach gar keinen Blutverdünner mehr an Bord hat. Deswegen ist das wichtig, wenn man wirklich genauer verstehen will, was diese Substanz leisten kann oder nicht. Sie macht nichts an diesen Patienten, sie interferiert nicht mit dem Gerinnungssystem, sie macht nichts weiter, als ein vorhandenes blutverdünnendes Medikament auszuschalten. Dass man dann eine so wichtige Zulassungsstudie auf die Patienten in der Auswertung beschränkt, die dieses Medikament im Blut haben, ist in meinen Augen die einzig richtige Vorgehensweise und eher konservativ und geht zulasten der Statistik und nicht zugunsten der Statistik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Ich hätte gerne noch gewusst: Wenn ein Patient Antikörper entwickelt und dann vielleicht in einem halben Jahr noch einmal Andexanet erhält, ist das ein Problem?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross.

**Herr Dr. Stross (Portola):** Bisher wurden keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen; insofern sehen wir da aktuell kein Problem.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Geht also. Okay. – Dann haben wir es? – Herr Völkl, kurz, knackig.

**Herr Völkl (Portola):** Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit versuche ich mich sehr kurz zu fassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie dürfen alles. Nicht, dass es nachher heißt, Sie hätten hier keine Möglichkeit gehabt, dazu auszuführen.

**Herr Völkl (Portola):** Alles gut. – Also, aus unserer Sicht ist in der Diskussion sehr klar geworden, dass Andexanet alfa eine therapeutische Lücke schließt, die bisher nicht von zugelassenen Therapieoptionen abgedeckt wurde. Das wurde auch aus unserer Sicht sehr anschaulich hier in der Diskussion mit den anwesenden Experten dargestellt. Wie gesagt, auch die frühzeitige Aufnahme in die Leitlinien – bereits vor Zulassung – und die Empfehlungen unterstreichen aus unserer Sicht diesen Bedarf deutlich. Andexanet alfa tut, was es soll: Es hebt die Wirkung von Apixaban oder Rivaroxaban umgehend nach Gabe auf, und es befähigt den Patienten, eine Hämostase zu erlangen, genauso, als wenn dieser nicht mit einem der genannten Blutverdünner behandelt worden wäre. Gleichzeitig ermöglicht es den Behandlern, die lebensbedrohliche Blutung und damit die Notfallsituation des Patienten wieder unter Kontrolle zu bringen. Insbesondere bei den intrazerebralen Blutungen sehen wir aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos in den Ergebnissen der ANNEXA-4-Studie und unterstützend dazu des adjustierten historischen Vergleichs einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten mit anderen lebensbedrohlichen oder auch nicht beherrschbaren Blutungen leiten wir auf Basis der verfügbaren Evidenz einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Abschließend – das ist uns sehr wichtig zu betonen, losgelöst von allen wichtigen methodischen Fragestellungen in diesem Verfahren –: Aus unserer Sicht stellt Andexanet alfa einen zentralen weiteren Baustein für Patienten in Notfallsituationen mit lebensbedrohlichen Blutungen dar und ist daher aus unserer Sicht unverzichtbar für die Versorgung in Deutschland. Wir hoffen, mit unseren Ausführungen für den G-BA und die Bänke relevante Antworten und Informationen zur Verfügung gestellt zu haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben, uns hier so umfangreich zur Verfügung gestanden haben. Wir werden selbstverständlich zu erwägen haben, was hier in der letzten Stunde diskutiert worden ist. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 17.05 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-078 Andexanet alfa**

Stand: Juni 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Andexanet alfa [zur Behandlung schwerer Blutungen bei Faktor Xa-Inhibitor Einnahme]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Andexanet alfa ATC-Code Ondexxya®	Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: Andexanet alfa wird bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, angewendet, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht beherrschbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.
Es liegen keine zugelassenen Arzneimittel vor	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB**

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Indikation	7
2 Systematische Recherche	7
3 Ergebnisse	8
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	8
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews	13
3.4 Leitlinien	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	33

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	acute coronary syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRNM	Clinically relevant non-major
DAPT	dual antiplatelet therapy
DOACs	direct oral anticoagulants
DTI	direkter Thrombin-Inhibitor
DVT	Deep vein thrombosis
EP	Endpunkt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LMWH	low-molecular-weight heparin
LoE	Level of Evidence
MACE	major adverse cardiovascular events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
PE	pulmonary embolism
PTS	Post-thrombotic syndrome ( )
RR	Relatives Risiko
SAP	single antiplatelet agent
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
THA	total hip arthroplasty

TIA	transitorische ischämische Attacke
TKA	total knee arthroplasty
TRIP	Turn Research into Practice Database
UFH	unfraktionierte Heparine
VKA	Vitamin K antagonists
VTE	venous thromboembolism
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Erwachsene Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden (unter Berücksichtigung schwerer Blutungen).

*Hinweis zur Synopse: Aufgrund der insgesamt dünnen bzw. fehlenden Evidenz zur Fragestellung, wurden zusätzlich qualitativ hochwertigere Leitlinien für die Indikation der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und Prophylaxe venöser Thromboembolien aufgenommen.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten die mit direkten Faktor Xa (FXa)- Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.04.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1022 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA-Beschlüsse vor.

### 3.2 Cochrane Reviews

---

**Robertson, L. et al., 2015 [8].**

Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism

#### **Fragestellung**

to assess the effectiveness of oral DTIs and oral factor Xa inhibitors for the long-term treatment of pulmonary embolism.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with a pulmonary embolism, confirmed by standard imaging techniques (CTPA, V/Q scan).

##### Intervention:

- Oral DTIs (e.g. dabigatran, ximelagatran) (although ximelagatran was withdrawn from the market in 2006 due to safety issues, we have included it in the review to make the results as comprehensive as possible).
- Oral factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban, betrixaban, edoxaban).
- Other anticoagulants (e.g. LMWH, UFH, VKAs).

##### Komparator:

- One oral DTI versus another oral DTI.
- One oral factor Xa inhibitor versus another oral factor Xa inhibitor.
- Oral DTI versus oral factor Xa inhibitor.
- Oral DTI or oral factor Xa inhibitor versus another anticoagulant.

Treatment had to be for a minimum duration of three months as this is standard anticoagulation practice for a pulmonary embolism.

##### Endpunkte:

Primary outcomes:

- Recurrent pulmonary embolism, confirmed by standard imaging techniques (CTPA, V/Qscan).
- Recurrent venous thromboembolism (clinically overt DVT, confirmed by standard imaging techniques including proximal leg vein ultrasound scan or D-dimer test, or both; or clinically overt pulmonary embolism, confirmed by CTPA or V/Q scan, or both).
- Clinically overt DVT confirmed by standard imaging techniques (proximal leg vein ultrasound scan, venography) or D-dimer test, or both.

Secondary outcomes:

- All-cause mortality
- Adverse effects of treatment including major bleeding (as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Schulman 2005).
  - i) Fatal bleeding
  - ii) Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome
  - iii) Bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells
  - iv) Any combination of points 1 to 3
- Health-related quality of life, as reported in included studies

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Vascular Trials Search Co-ordinator (TSC) searched the Specialised Register last searched January 2015 and the Cochrane Register of Studies (CRS)
- The Specialised Register is maintained by the TSC and is constructed from weekly electronic searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL and AMED, and through hand searching relevant journals

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool for assessing risk of bias for each of the included studies

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

#### Qualität der Studien:

- With the exception of selection and funding bias where the risk was unclear, the risk of bias was low in all included studies, reflecting good methodological quality
- One of the five included studies was open-label because of the complexity of monitoring international normalised ratio (INR) in the standard anticoagulation arm
- This potentially could have influenced the time frame of reported safety outcomes and therefore we deemed the risk of other bias to be unclear

#### Studienergebnisse:

##### Major bleeding

- major bleeding (OR 0.97, 95% CI 0.59 to 1.62; two studies; 4507 participants; high quality evidence)
  - Results of our meta-analysis indicate that direct oral anticoagulants (DOACs) offer no reduction in major bleeding compared to standard anticoagulation. The included studies all used the strict definition of major bleeding provided by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
- Oral factor Xa inhibitors versus standard anticoagulation for the treatment of pulmonary embolism

Major bleeding <sup>8</sup>	Study population	OR 0.97 (0.59 to 1.62)	4507 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>24</sup>	-
	14 per 1000 13 per 1000 (8 to 22)				

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There is no evidence of a difference between oral DTIs and standard anticoagulation in the prevention of recurrent pulmonary embolism. Using the GRADE criteria, the quality of evidence was high. The evidence of the effectiveness of oral factor Xa inhibitors for the prevention of recurrent pulmonary embolism was too heterogeneous to combine in a pooled analysis. For the outcomes recurrent venous thromboembolism, DVT, all-cause mortality and major bleeding there is no evidence of a difference between DOACs and standard anticoagulation. According to GRADE criteria, the quality of evidence was moderate to high.

### Kommentare zum Review

- All five studies were funded by the pharmaceutical companies that manufacture dabigatran, rivaroxaban and edoxaban.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

---

### Robertson, L. et al., 2015 [7].

Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis

### Fragestellung

To assess the effectiveness of oral DTIs and oral factor Xa inhibitors for the treatment of DVT.

### Methodik

#### Population:

- People with a DVT, confirmed by standard imaging techniques (venography, impedance plethysmography, whole-leg compression ultrasound, proximal compression ultrasound).

#### Intervention:

- Oral DTIs (e.g. dabigatran, ximelagatran) (although ximelagatran was withdrawn from the market in 2006 due to safety issues, we included it in the review to make the results as comprehensive as possible)
- Oral factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
- Other anticoagulants (e.g. LMWH, UFH or VKAs)

#### Komparator:

- Oral DTI or oral factor Xa inhibitor versus another anticoagulant
- One oral DTI versus another oral DTI
- One oral factor Xa inhibitor versus another oral factor Xa inhibitor
- Oral DTI versus oral factor Xa inhibitor

#### Endpunkte:

Primary outcomes:

- Recurrent VTE (clinically overt DVT confirmed by
- standard imaging techniques including proximal leg vein ultrasound scan or D-dimer test, or both; or clinically overt PE confirmed by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) or ventilation/perfusion (V/Q) scan, or both).
- PE (fatal/non-fatal), confirmed by CTPA or V/Q scan

#### Secondary outcomes

- All-cause mortality
- Post-thrombotic syndrome (PTS)
- Adverse effects of treatment including major bleeding (as defined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); Schulman 2005);
  - fatal bleeding;
  - symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome;
  - bleeding causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells;
  - any combination of the above
- Health-related quality of life (as reported in studies)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator (TSC) searched the Specialised Register (last searched January 2015) and the Cochrane Register of Studies (CRS) (last searched January 2015).
- The Specialised Register is maintained by the TSC and is constructed from weekly electronic searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, and through hand searching relevant journals.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool for assessing risk of bias for each of the included studies

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies

#### Qualität der Studien:

- The quality of the evidence was generally high as the studies were of good quality, they answered the question we addressed directly, the results of the studies were consistent and the effect estimates were precise.

#### Studienergebnisse:

Oral factor Xa inhibitors versus another anticoagulant

- Adverse events
  - 8 studies in the meta-analysis of major bleeding.
  - The incidence was 0.92% (81 events/8789 participants) in the factor Xa inhibitor group and 1.57% (123 events/7856 participants) in the standard anticoagulation group.

- OR of 0.57 (95%CI 0.43 to 0.76;  $I^2 = 28\%$ ), indicating that factor Xa inhibitors reduces the risk of major bleeding compared with standard anticoagulation.
- When analysed according to treatment duration, there was no difference in the incidence of major bleeding between the two groups when treatment was for three months.
- However, when treatment was for more than three months, participants treated with factor Xa inhibitors had a lower incidence of major bleeding compared to those treated with standard anticoagulation (OR 0.50; 95% CI 0.36 to 0.71).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

NOACs such as DTIs and factor Xa inhibitors may be an effective and safe alternative to conventional anticoagulation treatment for acute DVT.

#### *Kommentare zum Review*

- All 11 included studies were funded by the pharmaceutical company that developed the particular drug being tested and, therefore, could potentially have biased design, collection or reporting of results. In addition, the AMPLIFY trial analysed non-inferiority using an ITT analysis.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Khan S.U. et al., 2018 [5].**

Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome

#### **Fragestellung**

We conducted a meta-analysis to assess the safety and efficacy of adding NOACs (apixaban, rivaroxaban, and dabigatran) to single antiplatelet agent (SAP) or dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with ACS.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with acute coronary syndrome (ACS)

##### Intervention:

- Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran

##### Komparator:

- Placebo, Warfarin

##### Endpunkte:

- The primary safety outcome was clinically significant bleeding
- The secondary efficacy outcome was major adverse cardiovascular events (MACE; composite of myocardial infarction, stroke, and all-cause mortality)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed or MEDLINE, Scopus, and Cochrane library (inception to August 2017)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- the assessment of risk was done at study level, and quality assessment was done by Cochrane bias risk assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies

##### Charakteristika der Population:

- patients with acute coronary syndrome (ACS); adult population (aged  $\geq 18$  years)

##### Qualität der Studien:

- Overall, all the studies were prospective randomized controlled trials and had a low risk of selection, attrition, and reporting bias

##### Studienergebnisse:

- In 31,574 patients, addition of NOAC to SAP did not increase the risk of clinically significant bleeding;

- the risk of clinically significant bleeding was significantly increased with NOAC plus DAPT (HR 2.24, 95% CI 1.75 to 2.87,  $p < 0.001$ )
- NOACs had no statistically beneficial effect on MACE when used with SAP
- a modest reduction in MACE was observed when NOACs were combined with DAPT (HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.93,  $p < 0.001$ )

Subgroup analysis based on individual new oral anticoagulants

---

### Clinically significant bleeding

---

Drugs	Single antiplatelet therapy		Dual antiplatelet therapy	
	HR (95 % CI)	P-value	HR (95 % CI)	P-value
<b>Apixaban</b>	1.81 (0.66–4.93)	0.25	2.56 (1.92–3.43)	<0.001
<b>Rivaroxaban</b>	1.35 (0.42–4.37)	0.62	1.95 (1.36–2.79)	<0.001

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in patients with ACS, the addition of NOAC to DAPT resulted in increased risk of clinically significant bleeding, whereas only a modest reduction in MACE was achieved. The addition of NOACs to SAP did not result in significant reduction of MACE or increase in clinically significant bleeding.

#### Kommentare zum Review

- Die Subgruppenergebnisse zu Dabigatran wurden nicht dargestellt.
- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

---

#### Sun et al., 2019 [9].

Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis.

#### Fragestellung

to perform a meta-analysis to compare outcomes of venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with low-molecular-weight heparin (LMWH) vs other anticoagulants in patients who received total knee (TKA) or total hip arthroplasty (THA).

#### Methodik

##### Population:

- patients undergoing hip or knee arthroplasty or replacement

##### Intervention:

- enoxaparin

##### Komparator:

- placebo, factor Xa inhibitors, or direct thrombin inhibitors



#### Endpunkte:

- VTE, DVT, PE, or major bleeding

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane, EMBASE, and Google Scholar databases were searched until June 30, 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Thirty-two randomized controlled studies
- TKR patients: 4956 received factor Xa inhibitor / THA patients: 10,158 received factor Xa inhibitor / TKR + THA, there were 5 studies included (...) 422 received factor Xa inhibitor

#### Qualität der Studien:

- Overall, the included studies were shown to be of good quality.

#### Studienergebnisse:

- Clinical Outcomes for TKA
  - Eleven studies provided data with respect to major bleeding: 1 study compared LMWH vs placebo, 5 compared LMWH vs factor Xa inhibitors, and 4 compared LMWH vs direct thrombin inhibitors. The major bleeding rate was similar between LMWH and factor Xa inhibitor and direct thrombin inhibitors.
- Clinical Outcomes for THA
  - Seventeen studies provided major bleeding rate data: 6 compared LMWH vs factor Xa inhibitors and 6 compared LMWH vs direct thrombin inhibitors. LMWH was associated with a similar major bleeding rate as factor Xa inhibitors and director thrombin inhibitors.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis is the first, to our knowledge, to evaluate the overall relative effectiveness of enoxaparin (LMWH) with placebo and 2 major classes of anticoagulants (factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitor) for VTE prophylaxis in patients undergoing TKA or THA. In general, LMWH was more effective than placebo, and factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors were more effective than LMWH. There were some exceptions however: direct thrombin inhibitors and LMWH provided similar results with respect to VTE and DVT in TKA patients, and the results were similar with respect to DVT in THA patients. In THA and TKA patients, the PE rates were similar between the 3 classes of drugs, as were the rates of major bleeding complications. These results suggest that factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors may provide better outcomes with respect to VTE prophylaxis in patients undergoing TKA or THA.

#### *Kommentare zum Review*

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

---

**Ning et al., 2016 [6].**

Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.

**Fragestellung**

- to further explicate the benefits and harms of rivaroxaban for thromboprophylaxis after THA or TKA.

**Methodik**Population:

- Only trials enrolling adult patients undergoing THA or TKA were included in this meta-analysis.

Intervention:

- rivaroxaban.

Komparator:

- enoxaparin

Endpunkte:

- symptomatic venous thromboembolism, major bleeding, all-cause mortality, clinically relevant non-major bleeding, and postoperative wound infection.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and CENTRAL until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool / GRADE

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies (15,829 participants)
- Five of the trials compared rivaroxaban with enoxaparin for THA treatment; four trials<sup>30–33</sup> compared the two treatments in TKA patients. Within these trials, 8781 participants were randomized to the rivaroxaban treatment, and 7048 patients were randomized to the enoxaparin treatment.

Qualität der Studien:

- All the trials were judged to be at high risk of bias or unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Major bleeding:
  - Eight randomized controlled trials randomized 15,615 participants and compared rivaroxaban with enoxaparin. Rivaroxaban was associated with a significant increase in the risk of major bleeding (RR = 1.37, 95% CI 1.05 to 1.78, P = 0.02; I<sup>2</sup> = 0%) compared with enoxaparin.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, rivaroxaban was more beneficial than enoxaparin for preventing symptomatic VTE and symptomatic DVT, but not symptomatic PE, after THA and TKA. Moreover, rivaroxaban was not associated with an increase in all-cause mortality, clinically relevant non-major bleeding or postoperative wound infection. However, rivaroxaban was associated with an increase in major bleeding. According to the TSA results, more evidence is needed to verify the incidence of major bleeding associated with rivaroxaban.

### *Kommentare zum Review*

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

---

### **Cohen et al., 2015 [2].**

Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis

### **Fragestellung**

to conduct a systematic review and network meta-analysis (NMA) comparing the efficacy and safety of NOACs for the initial and long-term treatment and secondary prevention of VTE.

### **Methodik**

#### Population:

- Adult patients ( $\geq 18$  years of age) with an objectively confirmed symptomatic VTE (DVT and/or PE), who were receiving initial/long-term treatment following an acute VTE event. Patients receiving extended treatment for secondary prevention of VTE were not eligible for inclusion.

#### Intervention:

- Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban

#### Komparator:

- Warfarin/VKA

#### Endpunkte:

- Recurrent VTE and VTE-related death, Major bleeding, CRNM bleeding, Major or CRNM bleeding, All-cause mortality

#### Recherche/Suchzeitraum:

- on 14th July 2014 (Embase 1980 onwards; MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations; OVID MEDLINE 1946 onwards; Cochrane Library (NHS EED), 1968 onwards) and conference proceedings (American Society of Hematology, International Society on Thrombosis and Haemostasis, European Hematology Association)

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of RCTs was assessed according to the methodology checklist of the NICE Guidelines Manual 2009

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 publications met the inclusion criteria and were included in the systematic review. Ten publications reported on the extended treatment of VTE in patients who had received prior initial treatment and were excluded from the current meta-analysis. Therefore seven publications detailing six unique RCTs reported relevant outcome data for the initial and long-term treatment of VTE and were included in the meta-analysis

### Qualität der Studien:

- All studies were judged to be of good quality

### Studienergebnisse:

- NMA: (...) Our analysis shows a similar efficacy on mortality for the NOACs compared with conventional therapy, with apixaban being the only NOAC to show a significantly improved bleeding profile for all reported measures.
- Direkte Vergleiche:
  - (...) apixaban was associated with a significantly lower risk of 'major or CRNM bleeding' compared with dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban. Apixaban also had a significantly lower risk of major bleeding and CRNM bleeding compared with dabigatran and rivaroxaban, respectively, and of both outcomes compared with edoxaban. Rivaroxaban was associated with a significantly higher risk of CRNM bleeding compared with dabigatran and edoxaban, and 'major or CRNM bleeding' compared with dabigatran. Finally, dabigatran treatment was associated with a significantly lower risk of 'major or CRNM bleeding' or CRNM bleeding compared with edoxaban. (...)

## Anmerkung/Fazit der Autoren

With regard to the relative efficacy and safety of the NOACs, the current NMA indicates that although the NOACs report a similar reduction in VTE or VTE-related death and allcause mortality, reductions in 'major or CRNM bleed' for initial/long-term treatment were significantly better with apixaban compared with all other NOACs, and with dabigatran compared with rivaroxaban and edoxaban. The use of NOACs represents an important step forward in the management of VTE and may therefore reduce the significant burden on patients with VTE.

### *Kommentare zum Review*

- Es wurden nur die Ergebnisse zum EP major bleeding dargestellt.

## 3.4 Leitlinien

---

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015 [1].**

Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE); S3 Leitlinie

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Das Ziel der Leitlinie ist, eine möglichst effektive Prophylaxe venöser Thromboembolien zu empfehlen.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Recherche wurde auf ein Publikationsdatum ab dem 01.01.2008 beschränkt und am 07.08.2013 durchgeführt.
- Für die vorliegende Aktualisierung der S3-Leitlinie (publiziert 2015) wurde eine systematische Recherche in MEDLINE (via PubMed) und Embase (via Embase) durchgeführt.

### LoE und GoR:

Graduierung der Evidenz- und Empfehlungsstärke

Studienqualität	Evidenzstärke	Empfehlung	Beschreibung	Symbol
Systematische Übersichtsarbeit, mit oder ohne Metaanalyse oder RCT (Nutzen einer Therapie), Validierende Kohortenstudien (Testgüte diagnostischer Verfahren) von hoher Qualität	hoch	"soll"	Starke Empfehlung	↑↑
RCT bzw. Kohortenstudien von eingeschränkter Qualität	moderat	"sollte"	Empfehlung	↑
RCT bzw. Kohortenstudien von schlechter Qualität, alle anderen Studiendesigns	niedrig/ sehr niedrig	"kann"	Empfehlung offen	↔

## Empfehlungen

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe stehen Heparine, Fondaparinux, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) und Vitamin-K Antagonisten zur Verfügung.

- Unter Abwägung von Effektivität, Blutungs- und HIT II-Risiko soll NMH gegenüber UFH bevorzugt werden. ↑↑ Kontraindikationen, fach- und substanzspezifische Besonderheiten sowie Fachinformationen sollen berücksichtigt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)
- ASS soll zur VTE-Prophylaxe nur in begründeten Einzelfällen eingesetzt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)

2.6 Nebenwirkungen und Anwendungseinschränkungen der medikamentösen VTE-Prophylaxe

2.6.1 Blutungskomplikationen bei medikamentöser VTE-Prophylaxe

Beim Einsatz von Antikoagulanzen zur VTE-Prophylaxe soll das Eingriffs- und patientenspezifische Blutungsrisiko bedacht werden. ↑↑ Bei Auswahl und Anwendung der Antikoagulanzen sollen die Nieren- und Leberfunktion berücksichtigt werden. ↑↑ (Expertenkonsens)

### 3.3 Intensivmedizin

- Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten. ↑↑
- Die medikamentöse VTE-Prophylaxe soll mit NMH oder unfraktioniertem Heparin subkutan in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen. ↑↑ Es sollten bevorzugt NMH eingesetzt werden. (Expertenkonsens)
- Bei Blutungsneigung, Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption kann alternativ die intravenöse Verabreichung von UFH in niedriger Dosierung („low-dose“) erfolgen. ⇔
- Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe sollten physikalische Maßnahmen, bevorzugt intermittierende pneumatische Kompression (IPK), eingesetzt werden. ↑
- Die Dauer der medikamentösen Prophylaxe richtet sich nach dem Abklingen der akuten Erkrankung und der Zunahme der Mobilität. (Expertenkonsens)

<sup>1)</sup> Referenzen aus Leitlinien

<sup>2)</sup> Studie zu Rivaroxaban: 26. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(5):636-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407299>.

<sup>3)</sup>

- Die Metaanalyse dieser vier RCTs zeigt für den primären Wirksamkeitsendpunkt aus symptomatischer VTE und Tod nach zwei Wochen eine Odds Ratio von 0,44 (95%CI 0,230,79) bzw. am Ende der Medikationsperiode von 0,38 (0,22-0,62). Wobei sich zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied in der Rate von schweren Blutungskomplikationen ergab [26]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 6 bis 10 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

<sup>4)</sup>

Studie zu Apixaban: 193. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the advance-2 and advance-3 trials. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2012;94 B(2):257-64 <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27850>.

- Bei Gabe von 2 x 2,5 mg Apixaban tgl. zeigte sich in den europäischen Zulassungsstudien bei elektiver Knie- und Hüftgelenksendoprothetik im Vergleich zu Enoxaparin (40mg 1 x tgl.) bezüglich des primären Studienendpunktes (proximale TVT, LE und VTE-bedingte Mortalität) eine signifikante Überlegenheit mit einer Risikodifferenz von -0,8 % (95% CI -1,2- -0,3) bei vergleichbarer Rate an Blutungen [193]. Dabei wurde die medikamentöse Prophylaxe 12 bis 24 Stunden postoperativ begonnen und indikationsabhängig für etwa 10 bis 35 Tage fortgeführt.

---

### Wein T et al., 2018 [10].

Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

The 2017 update of The Canadian Stroke Best Practice Recommendations for the Secondary Prevention of Stroke is a collection of current evidence-based recommendations intended for use by clinicians across a wide range of settings. The goal is to provide guidance for the

prevention of ischemic stroke recurrence through the identification and management of modifiable vascular risk factors.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- The Canadian Stroke Best Practice Recommendations development and update process follows a rigorous framework adapted from the Practice Guideline Evaluation and Adaptation Cycle.
- These recommendations are an update to the previously published fifth edition, using the same methodology that has been reported previously and are available on our website at [www.strokebestpractices.ca](http://www.strokebestpractices.ca).
- An interprofessional group of experts was convened to participate in reviewing, drafting, and revising all recommendation statements.
- Members with extensive experience in the topic area were selected as were those who are considered leaders and experts in their field, having been involved in research on the topics addressed in this module. Persons with experience in the review and appraisal of research evidence and individuals (or family members of individuals) who had experienced a stroke were also included either as group members or external reviewers in the development process.
- The interprofessional writing group and external reviewers include stroke neurologists, nurses, family physicians, emergency department clinicians, epidemiologists, pharmacists, care coordinators, and health system planners.

### Recherche/Suchzeitraum:

- The literature for this module was updated to September 2017.

### LoE/GoR:

### Summary of criteria for levels of evidence reported in the Canadian Stroke Best Practice Recommendations (update 2017).

Level of evidence	Criteria
A	Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials or consistent findings from two or more randomized controlled trials. Desirable effects clearly outweigh undesirable effects or undesirable effects clearly outweigh desirable effects.
B	Evidence from a single randomized controlled trial or consistent findings from two or more well-designed nonrandomized and/or noncontrolled trials, and large observational studies. Desirable effects outweigh or are closely balanced with undesirable effects or undesirable effects outweigh or are closely balanced with desirable effects.
C	Writing group consensus and/or supported by limited research evidence. Desirable effects outweigh or are closely balanced with undesirable effects or undesirable effects outweigh or are closely balanced with desirable effects, as determined by writing group consensus. Recommendations assigned a Level-C evidence may be key system drivers supporting other recommendations, and some may be expert opinion based on common, new or emerging evidence or practice patterns.
Clinical consideration	Reasonable practical advice provided by consensus of the writing group on specific clinical issues that are common and/or controversial and lack research evidence to guide practice.

## Empfehlungen

### 7.2 Prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation

- i. Patients with transient ischemic attack or ischemic stroke and nonvalvular atrial fibrillation should receive oral anticoagulation [Evidence Level A].
  - a. In most patients requiring anticoagulants for atrial fibrillation, direct non-vitamin K oral anticoagulants (DOAC) such as apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban should be prescribed in preference over warfarin [Evidence Level A].
  - b. For patients already receiving warfarin with good International Normalized Ratio (INR) control (range 2.0–3.0, with TTR >70%), continuing warfarin is a reasonable anticoagulation option [Evidence Level B].
  - c. When selecting choice of oral anticoagulants, patient specific criteria should be considered [Evidence level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack, available at [www.strokebestpractices.ca](http://www.strokebestpractices.ca).
- ii. For patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation, routine use of bridging with heparin is not recommended [Evidence Level B].
  - a. Bridging with antiplatelet therapy is suggested until the patient is anticoagulated [Evidence Level C]. Refer to Section 6 on Antiplatelet Therapy for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack for additional recommendations on antithrombotic therapy.
- iii. For patients with ischemic stroke or transient ischemic attack and atrial fibrillation who are unable to take oral anticoagulant therapy (DOAC or warfarin), aspirin alone is recommended [Evidence Level A] (New for 2017).
  - a. The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, may be reasonable and decisions should be individualized based on patient bleeding risk [Evidence Level B].
- iv. For patients with a mechanical heart valve, warfarin is recommended for stroke prevention with careful INR monitoring; nonvitamin K oral anticoagulants are contraindicated [Evidence Level B].
- v. For patients in whom long-term anticoagulant therapy is contraindicated, a left atrial appendage closure procedure may be considered [Evidence Level B].

#### Clinical considerations (new for 2017)

- i. The optimal timing to start anticoagulant therapy after stroke has not been defined by clinical trial evidence, and should be based on individual benefit/risk assessment taking into account the clinical circumstances, infarct size, imaging appearances, age, comorbidities, and estimated stroke recurrence risk.
- ii. According to expert consensus, a general approach to the target timing of initiation of DOAC therapy post stroke may include: 1 day post-event or same day after a TIA, 3 days post stroke after a mild stroke, 6 days post stroke after a moderate stroke, and 12–14 days post stroke after a severe stroke.<sup>51</sup>

#### 7.3 Enhancing anticoagulant therapy effectiveness in practice and minimizing bleeding complications

- i. Medication adherence should be continually assessed and reinforced for patients on all oral anticoagulants at each follow-up visit [Evidence Level B].
  - a. For patients with atrial fibrillation taking warfarin, careful dosing and consistent international normalized ratio monitoring is recommended to minimize adverse events; warfarin efficacy is dependent on maintaining therapeutic INR control (INR range 2.0–3.0; if the presence of mechanical valve range is 2.5–3.5), and declines



significantly when the international normalized ratio falls below 2.0 [Evidence Level A].

b. Patients who are prescribed a DOAC should be reassessed at intervals and educated regarding the short half-life of this class of drugs, the importance of daily medication adherence and the dangers of missed doses or prolonged interruptions of therapy [Evidence Level B].

ii. For patients prescribed apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban, creatinine clearance should be routinely monitored at least once annually, and when there is a change in health status [Evidence Level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack at [www.strokebestpractices.ca](http://www.strokebestpractices.ca).

a. Dose adjustments or a change in selected agent may be required based on changes in renal function if detected.

b. More frequent monitoring of renal function (every 6 months or more frequently) may be considered for patients with moderate or severe renal impairment or a dehydrating illness for medication adjustment if required [Evidence Level C].

iii. Concomitant antiplatelet therapy with oral anticoagulant therapy is not routinely recommended in patients with atrial fibrillation due to increased bleeding risk unless there is a specific additional medical indication [Evidence Level B].

#### Referenzen aus Leitlinien

45. Wachter R, Grotschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 282–290.

46. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477.

47. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486.

48. Bruins Slot KM and Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Aug 8(8): Cd008980. doi: 10.1002/14651858.CD008980.pub2.

49. Kwong JS, Lam Y-Y, Yan BP and Yu C-M. Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 23–35.

50. Gladstone DJ, Geerts WH, Douketis J, Ivers N, Healey JS and Leblanc K. How to monitor patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A practice tool endorsed by Thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society. *Ann Intern Med* 2015; 163: 382–385.

---

## **AWMF, 2015 [4],[3].**

*Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*

Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke, S3-Leitlinie - Teil 1 (Langversion)

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- Ziele der LL:
  - die Unterstützung von Ärzten, Patienten und medizinischen Einrichtungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere Empfehlungen
  - die Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
  - die Optimierung der Sekundärprophylaxe für Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

## LoE/GoR

Tabelle 3:  
Evidenzgraduierung: Studien zu diagnostischen Interventionen

---

Ia	Evidenz aus einem systematischen Review guter Diagnosestudien vom Typ Ib
----	--

---

Ib	Evidenz aus mindestens einer Studie an einer Stichprobe der Zielpopulation, bei der bei allen Patienten der Referenztest unabhängig, blind und objektiv eingesetzt wurde
----	--

---

II	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ II oder mindestens eine, bei der an einer selektierten Stichprobe der Zielpopulation der Referenztest unabhängig, blind und unabhängig eingesetzt wurde
----	---

---

III	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ III oder mindestens eine, bei der der Referenztest nicht bei allen Personen eingesetzt wurde
-----	--

---

IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten
----	--

---

Tabelle 4:  
Evidenzgraduierung: Studien zu therapeutischen Interventionen

---

Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs)
----	--

---

Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als drei RCTs
----	--

---

Ila	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
-----	---

---

Ilb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie.
-----	--

---

III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
-----	--

---

IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten
----	--

---

Tabelle 5:  
Empfehlungsgrade

---

A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
0	„Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertengremien oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren
GCP	„Good Clinical Practice“: Empfohlen als gute klinische Praxis („Good Clinical Practice“) im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist

---

## Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

### Schlüsselfrage 3:

- Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

### **Statement 3.7**

**Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie nicht unterlegen (zu den detaillierten Studienergebnissen siehe Begründung).**

*Evidenzebene Ib*

### **Statement 3.8**

**Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger lebensbedrohliche oder fatale Blutungen auftreten.**

*Evidenzebene Ib*

**Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind bei Beachtung ihrer Kontraindikationen einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern überlegen, da infolge der Behandlung mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban weniger intrakranielle Blutungen auftreten.**

*Evidenzebene Ib*

### **Statement 3.9**

**Die Ergebnisse in der Untergruppe der Patienten mit Schlaganfall oder TIA waren mit denen in der Gesamtstudie jeweils vereinbar.**

*Evidenzebene Ib*

### **Empfehlung 3.10**

**Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und nicht valvulärem Vorhofflimmern sollen eine orale Antikoagulation erhalten.**

*Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib; siehe Empfehlung 3.1*

**Die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten dar und sollten aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung kommen**

*Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib*

### **Empfehlung 3.11<sup>3</sup>**

**Zu Beginn der Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban) und im Verlauf der Behandlung mindestens einmal jährlich muss die Nierenfunktion mittels Creatinin-Clearance (CrCl) überprüft werden. Eine CrCl < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Dabigatran dar. Eine Behandlung mit Apixaban oder Rivaroxaban ist bei einer CrCl < 15 ml/min kontraindiziert.**

**Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung nach Herstellerangabe angepasst werden. Ferner sollte bei diesen Patienten oder in klinischen Situationen, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation und bestimmte Komedikation), die Nierenfunktion öfter überprüft werden.**

*Good clinical practice*

#### Schlüsselfrage 4:

- Ist die Behandlung von Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern mit Apixaban einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern überlegen hinsichtlich des Auftretens eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie im Vergleich zum Risiko schwerwiegender oder tödlicher Blutungen?

### **Empfehlung 3.12**

**Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern, die für Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind und bisher dauerhaft mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden und bei denen keine Kontraindikation für die Gabe von Apixaban vorliegt, sollten mit Apixaban behandelt werden.**

*Empfehlungsgrad B. Evidenzebene Ib*

**Alternativ zu Apixaban können in dieser Konstellation auch Dabigatran oder Rivaroxaban eingesetzt werden.**

*Good clinical practice*

**Thrombozytenfunktionshemmer sollten in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern nicht mehr verwendet werden, sofern keine kardiologische Indikation für die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern vorliegt (siehe Empfehlung 3.2).**

*Good clinical practice*

### **Statement 3.13**

**Bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA mit Vorhofflimmern und Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten vermindert die Behandlung mit Apixaban die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie in größerem Maße als die Behandlung mit Acetylsalicylsäure ohne wesentliche Zunahme klinisch relevanter Blutungen.**

*Evidenzebene Ib*

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2019)  
am 25.04.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Factor Xa Inhibitors"/AE,TU]
2	(apixaban OR rivaroxaban OR edoxaban OR "Factor Xa Inhibitors"):ti,ab,kw
3	direct oral anticoagulants OR "Direct Factor Xa Inhibitors" OR "direct-acting oral anticoagulants" OR DOAC:ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	[mh Hemorrhage/DT] OR [mh antidotes] OR (h*emorrhage OR bleeding OR reversal OR reversing OR antidot*):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Apr 2014 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.04.2019

#	Suchfrage
zu breit	(Anticoagulants/TU[mh]) OR Anticoagulants/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/TU[mh]
1	Factor Xa Inhibitors/AE[mh] OR Factor Xa Inhibitors/TU[mh]
zu breit	"apixaban"[nm] OR "rivaroxaban"[nm] OR "edoxaban"[nm] OR Factor Xa Inhibitors[nm] OR Anticoagulants[nm] OR
2	"apixaban"[nm] OR "rivaroxaban"[nm] OR "edoxaban"[nm] OR Factor Xa Inhibitors[nm] OR "apixaban"[tiab] OR "rivaroxaban"[tiab] OR "edoxaban"[tiab] OR „Factor Xa Inhibitors“[tiab]
3	„direct oral anticoagulants“[tiab] OR "Direct Factor Xa Inhibitors"[tiab] OR „direct-acting oral anticoagulants“[tiab] OR DOAC[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	Hemorrhage/drug therapy* OR hemorrhage[tiab] OR haemorrhage[tiab] OR bleeding[tiab] OR reversal[tiab] OR reversing[tiab] OR antidotes[mh] OR antidot*[tiab]
6	#4 AND #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])



	OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2019 <sup>1</sup>

#	Suchfrage
1	Factor Xa Inhibitors[mh] OR Factor Xa[mh] OR Blood Coagulation Factors[mh] OR Hemorrhage[mh] OR Anticoagulants[mh] OR antidotes[mh]
2	„direct oral anticoagulants“[tiab] OR “Direct Factor Xa Inhibitors“[tiab] OR „direct-acting oral anticoagulants“[tiab] OR DOAC*[tiab] OR hemorrhage[tiab] OR haemorrhage[tiab] OR bleeding[tiab] OR reversal[tiab] OR reversing[tiab] OR antidot*[tiab] OR anticoagulant*[tiab] OR anti-coagulation*[tiab] OR anticoagulation*[tiab]
3	„acute coronary syndrome“[tiab] OR “atrial fibrillation“[tiab] OR atrial flutter[tiab] OR “artery disease“[tiab] OR “coronary heart disease“[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR “percutaneous coronary intervention“[tiab] OR stroke[tiab] OR thromboemboli*[tiab] OR haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab] OR stable ischaemic heart disease[tiab] OR stemi[tiab] OR “cardiovascular diseases“[tiab]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	((#5) AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database

<sup>1</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

of systematic reviews"[Journal] NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE); S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer: 003-001. Berlin (GER): AWMF; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001l\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf).
2. **Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al.** Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(12):e0144856.
3. **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer: 030-133. Berlin (GER): DSG; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-133m\\_S3\\_Sekun%C3%A4rprophylaxe\\_isch%C3%A4mischer\\_Schlaganfall\\_2015-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133m_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf).
4. **Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke; S3-Leitlinie, Teil 1 (Langversion) [online]. AWMF-Registernummer: 030-133. Berlin (GER): DSG; 2015. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-133l\\_S3\\_Sekun%C3%A4rprophylaxe\\_isch%C3%A4mischer\\_Schlaganfall\\_2015-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf).
5. **Khan SU, Arshad A, Riaz IB, Talluri S, Nasir F, Kaluski E.** Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2018;121(3):301-307.
6. **Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shangguan L, Feng SQ, Zhou Y.** Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2016;6:23726.
7. **Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE.** Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(6):Cd010956. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010956.pub2>.
8. **Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE.** Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(12):Cd010957. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010957.pub2>.
9. **Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, et al.** Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty 2019;34(4):789-800.e786.

10. **Wein T, Lindsay MP, Cote R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al.** Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018;13(4):420-443.

